

519, 487

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

30 DEC 2004

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Januar 2004 (15.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/004729 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/496**,
A61P 25/00, C07D 333/70, 307/85, 345/00, 209/42, C07F
17/02

ERLANGEN-NÜRNBERG [DE/DE]; Schlossplatz 4,
91054 Erlangen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/007060

(72) Erfinder; und

(22) Internationales Anmeldedatum:

2. Juli 2003 (02.07.2003)

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **GMEINER, Peter**
[DE/DE]; Sebalder Forstweg 24, 91054 Erlangen-Buck-
enhof (DE). **HÜBNER, Harald** [DE/DE]; Reuendorfer
Weg 7, 91336 Heroldsbach (DE). **SCHLOTTER, Karin**
[DE/DE]; Spitalgasse 5, 86732 Oettingen (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(74) Anwalt: **HOFFMANN EITLE**; Arabellastrasse 4, 81925
München (DE).

(30) Angaben zur Priorität:

102 30 062.3 4. Juli 2002 (04.07.2002) DE
102 32 020.9 10. Juli 2002 (10.07.2002) DE

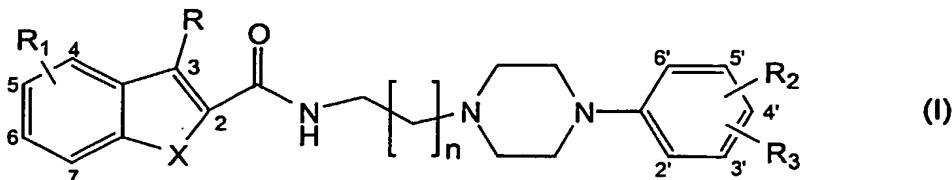
(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von*
US): **FRIEDRICH-ALEXANDER-UNI VERSITÄT**

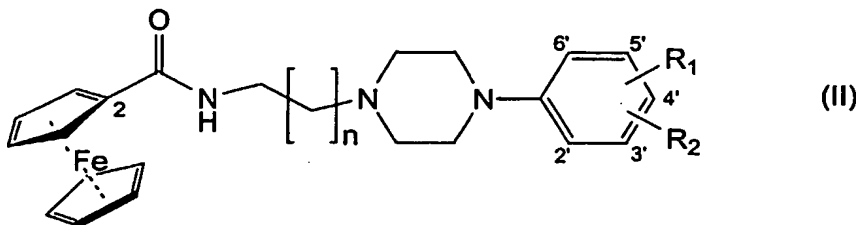
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: UTILIZATION OF HETEROOARENE CARBOXAMIDE AS DOPAMINE-D3 LIGANDS FOR THE TREATMENT OF
CNS DISEASES

(54) Bezeichnung: HETEROOAREN CARBOXAMIDE ZUR VERWENDUNG ALS DOPAMIN-D3 LIGANDEN ZUR BEHAND-
LUNG VON ZNS-ERKRANKUNGEN



BEST AVAILABLE COPY



(57) Abstract: The invention relates to neuroreceptor active N-[(4-phenyl-1-piperazinyl)alkyl]-substituted heteroarene carboxamide of general formula (I) and to structure analogous 2-ferrocenyl compounds of general formula (II) and the utilization thereof for the treatment of CNS diseases, for example, schizophrenia, different forms of depression, neurodegenerative disorders, sexual dysfunctions, cocaine, alcohol, opiate and nicotine addiction, in addition to glaucoma, cognitive disorders, restless leg syndrome, hyperactivity syndrome (ADHS), hyperprolactinemia, hyperprolactinoma, locomotion disorders associated with Parkinson's disease, treatment of L-DOPA and neuroleptic-induced locomotion disorders, for example, akathisia, rigor, dystonia and dyskinesia, wherein the substituents are defined in the description.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2004/004729 A1



MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft neurorezeptoraktive N-[(4-Phenyl-1-piperazinyl)alkyl]-substituierte Heteroarencarboxamide der allgemeinen Formel (I) sowie strukturanaloge 2-Ferrocenylverbindungen der allgemeinen Formel (II) und ihre Verwendung zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen, wie beispielsweise Schizophrenie, verschiedene Arten der Depression, neurodegenerative Störungen, sexuelle Dysfunktionen, Kokain-, Alkohol-, Opiat- und Nikotinsucht, sowie von Glaukoma, kognitiven Störungen, Restless Leg Syndrom, Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), Hyperprolaktinämie, Hyperprolaktinom, Parkinson-assoziierten Bewegungsstörungen, Behandlung von L-DOPA und Neuroleptika-induzierten Bewegungsstörungen, z.B. Akathisie, Rigor, Dystonie und Dyskinesien, worin die Substituenten wie in der Beschreibung definiert sind.

HETEROARENCARBOXAMIDE ZUR VERWENDUNG ALS DOPAMIN-D3 LIGANDEN ZUR BEHANDLUNG VON ZNS-ERKRANKUNGEN

Dopamin gilt als wichtiger Neurotransmitter des zentralen Nervensystems. Seine Wirkung vermittelt Dopamin durch Bindung an fünf verschiedenen Dopaminrezeptoren. Diese

lassen sich aufgrund ihrer Morphologie und ihrer Art der Signalübertragung in die Klassen D1-like (D1 und D5) sowie D2-like (D2-, D3- und D4-Rezeptoren) einteilen (Neve, K.A.

The Dopamine Receptors. Humana Press, 1997). Vor allem die Subtypen der D2-Familie spielen bei der Regulation zentralnervöser Vorgänge eine wichtige Rolle. Während die

D2-Rezeptoren überwiegend in den Basalganglien exprimiert werden und dort

neuromotorische Schaltkreise kontrollieren, finden sich D3-Rezeptoren vor allem im limbischen System, in dem emotionale und kognitive Vorgänge gesteuert werden.

Störungen in der Signaltransduktion dieser Rezeptoren führen zu zahlreichen neuropathologischen Situationen. Insbesondere der D3-Rezeptor gilt als

vielversprechendes Target für die Entwicklung von Wirkstoffen zur Behandlung von

psychiatrischen Erkrankungen wie der Schizophrenie oder der unipolaren Depressionen, von Bewusstseinsstörungen sowie zur Behandlung neurodegenerativer Krankheiten wie

dem Parkinsonismus, aber auch zur Behandlung von Drogenabhängigkeit (Pulvirenti, L. et al. *Trends Pharmacol. Sci.* 2002, 23, 151-153).

Verbindungen mit Arylpiperazin-Struktur sind bereits als dopaminrezeptoraktive Liganden beschrieben worden (Robarge, M.J. *J. Med. Chem.* 2001, 44, 3175-3186). Weiterhin sind

Benzamide und Naphthamide mit Arylpiperazin-Partialstruktur als Liganden von

Dopaminrezeptoren bekannt (Perrone, R. *J. Med. Chem.* 1998, 41, 4903-4909; EP 0 779 284 A1). Kürzlich wurde ein Phenylpiperazinylnaphthamid als selektiver D3-Partialagonist

beschrieben, der im Tiermodell hoffnungsvolle Aktivitäten zeigt, die für die Behandlung der Kokainsucht eingesetzt werden könnten (Pilla, M. et al. *Nature* 1999, 400, 371-375).

Für wenige Beispiele wurden bisher Arylpiperazinylamide mit sauerstoff-, schwefel- oder stickstoffhaltigen Heteroarensäurekomponenten beschrieben (ES 2027898; EP 343 961;

US 3646047; US 3734915). Demgegenüber sind cyanosubstituierte sowie tellurhaltige Derivate und Verbindungen mit Ferrocenylpartialstruktur in der Literatur nicht bekannt.

Wir haben im Rahmen unserer Struktur-Wirkungsuntersuchungen von Dopamin-

rezeptorliganden neue Verbindungen der Formel (I) - (IV) entdeckt. Diese zeigten bei *in*

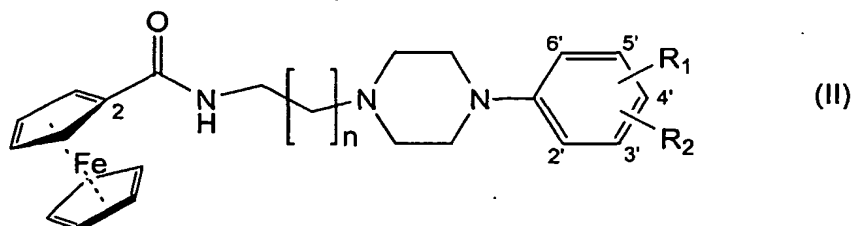
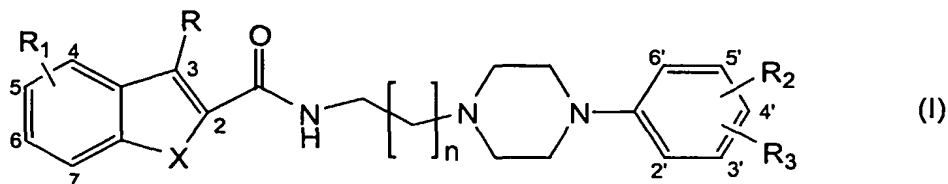
vitro Untersuchungen hochaffine und hochselektive Bindungseigenschaften am D3-

Rezeptor, wie sie bislang noch nicht bekannt sind. Die Verbindungen könnten somit wertvolle Therapeutika zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen, wie beispielsweise

Schizophrenie, verschiedene Arten der Depression, neurodegenerative Störungen, sexuelle Dysfunktionen sowie der Kokain-, Alkohol-, Opiat- und Nikotinsucht darstellen.

Weiterhin sollten als konkrete Einsatzmöglichkeiten genannt werden: Glaukoma, kognitive Störungen, Restless Leg Syndrom, Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), Hyperprolaktinämie, Hyperprolaktinom, Parkinson-assoziierte Bewegungsstörungen, Behandlung von L-DOPA und Neuroleptika induzierten Bewegungsstörungen, z.B. Akathisie, Rigor, Dystonie und Dyskinesien.

- 10 Gegenstand dieser Erfindung sind Derivate von 2-Heteroarencarbonsäureamiden mit Arylpiperazinylpartialstruktur in Form der freien Base und Salze davon, wie sie durch die folgenden Formeln (I) und (II) wiedergegeben sind:



Darin gilt in Formel (I):

- 20
- $n = 1 - 4$ und
 - $R =$ Wasserstoff, Alkyl oder Halogen und
- (a) $X = S$ oder O :
- (i) wenn R_1 Hydroxy, Alkyloxy, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Acyl, Alkoxy-carbonyl oder Cyano darstellt, sind R_2 und R_3 jeweils
- 25 unabhängig voneinander ausgewählt aus Wasserstoff, Hydroxy, Alkyloxy, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Halogen, Trifluormethyl, Acyl, Alkoxy-carbonyl und Cyano,
- (ii) wenn R_1 Wasserstoff, Alkyl, Halogen oder Trifluormethyl darstellt, ist R_2 ausgewählt aus Hydroxy, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Acyl,

Alkoxycarbonyl und Cyano und R_3 ist ausgewählt aus Wasserstoff, Hydroxy, Alkyloxy, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Halogen, Trifluormethyl, Acyl, Alkoxycarbonyl und Cyano,

oder

5

(b) $X = NH$:

R_1 ist ausgewählt aus Wasserstoff, Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Trifluormethyl, Acyl, Alkoxycarbonyl, Halogen und Cyano und R_2 und R_3 sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus Wasserstoff, Hydroxy, Alkyloxy, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Halogen, Trifluormethyl, Acyl, Alkoxycarbonyl und Cyano, mit der Maßgabe, dass die Verbindung nicht N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-indolylcarbamid ist,

10

oder

(c) $X = Te$:

R_1 ist ausgewählt aus Wasserstoff, Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Halogen, Trifluormethyl, Acyl, Alkoxycarbonyl und Cyano und R_2 und R_3 sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus Wasserstoff, Hydroxy, Alkyloxy, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Halogen, Trifluormethyl, Acyl, Alkoxycarbonyl und Cyano.

15

20

In einer erfindungsgemäßen Ausführungsform gilt in Formel (I) für:

- $n = 1 - 4$

und

- $X = Te$, wenn $R =$ Wasserstoff, Alkyl oder Halogen und R_1 durch die Reste Wasserstoff, Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Halogen, Trifluormethyl, Acyl, Alkoxycarbonyl oder Cyano substituiert sind sowie R_2 und R_3 einzeln oder auch zusammen durch die Reste Wasserstoff, Hydroxy, Alkyloxy, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Halogen, Trifluormethyl, Acyl, Alkoxycarbonyl oder Cyano ersetzt sind,

25

30

oder

- $X = S$ oder O , wenn $R =$ Wasserstoff, Alkyl oder Halogen und R_1 durch die Reste Hydroxy, Alkyloxy, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Acyl, Alkoxycarbonyl oder Cyano substituiert sind sowie R_2 und R_3 einzeln oder auch zusammen durch die Reste Wasserstoff, Hydroxy, Alkyloxy, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Halogen, Trifluormethyl, Acyl, Alkoxycarbonyl oder Cyano ersetzt sind,

35

oder

- $X = S$ oder O , wenn $R =$ Wasserstoff, Alkyl oder Halogen und R_1 durch die Reste

Wasserstoff, Alkyl, Halogen oder Trifluormethyl substituiert sind sowie R₂ und R₃ einzeln oder auch zusammen durch die Reste Hydroxy, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Acyl, Alkoxy carbonyl oder Cyano ersetzt sind,

oder

- 5 - X = NH, wenn R = Wasserstoff, Alkyl oder Halogen und R₁ durch die Reste Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Trifluormethyl, Acyl, Alkoxy carbonyl oder Cyano substituiert sind, wobei Alkyl und Alkyloxy mindestens zwei Kohlenstoffatome enthalten muss, und R₂ und R₃ einzeln oder auch zusammen durch die Reste Wasserstoff, Hydroxy, Alkyloxy, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Halogen, Trifluormethyl, Acyl, Alkoxy carbonyl oder Cyano ersetzt sind und Alkyloxy mindestens zwei Kohlenstoffatome umfasst.
- 10

In Formel (II) stehen für:

- 15 n = 1 - 4 sowie R₁ und R₂ einzeln oder auch zusammen für die Reste Wasserstoff, Hydroxy, Alkyloxy, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Halogen, Trifluormethyl, Acyl, Alkoxy carbonyl oder Cyano.

Die Erfindung betrifft insbesondere physiologisch akzeptable Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen.

20

Dem Fachmann ist ferner klar, dass je nach Wahl der Substituenten optisch aktive Verbindungen entstehen können. In diesem Fall sind sowohl die Racemate als auch die jeweiligen reinen enantiomeren Formen Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

25

Die in der Beschreibung und in den anliegenden Patentansprüchen genannten Substituenten umfassen insbesondere die nachfolgend erläuterten Gruppen.

- "Alkyl" kann eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe sein, die vorzugsweise 1 bis 10 C-Atome, besonders bevorzugt 1 bis 6 C-Atome und ganz besonders bevorzugt 1, 2 oder 3 C-Atome aufweist, z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, Neopentyl, t-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 1-Ethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl und n-Hexyl. Alkylgruppen können zusätzlich mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein, beispielsweise mit Halogen oder einer oder mehreren Phenylgruppen.
- 30
- 35

"Alkenyl" und "Alkynyl" weisen mindestens eine Doppel- bzw. Dreifachbindung auf. Sie

können verzweigt oder unverzweigt sein und weisen vorzugsweise 2 bis 6 C-Atome auf. Alkenyle oder Alkinyle sind vorzugsweise so an den Heteroaren- oder Phenylring des Grundgerüsts der Verbindung gebunden, dass die Doppel- bzw. Dreifachbindung mit dem aromatischen Ring konjugiert ist. Alkenyl und Alkynyl können zusätzlich mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein, vorzugsweise mit Phenyl, wobei sich die Phenylgruppe dann besonders bevorzugt am C-Atom 2 befindet (wenn Alkenyl oder Alkynyl über das C-Atom 1 an den Heteroaren- oder Phenylring des Grundgerüsts gebunden ist). Bevorzugt sind die Alkenyle oder Alkinyle unsubstituiert.

10 "Alkyloxy" ist die Gruppe -O-Alkyl, worin Alkyl vorzugsweise aus den oben für "Alkyl" angegebenen Gruppen ausgewählt ist. Bevorzugt ist Alkyloxy eine C1-C6-Alkyloxygruppe, speziell Methoxy. In einer anderen Ausführungsform kann Alkyloxy auch eine C2-C6-Alkyloxygruppe sein.

15 "Aryl" ist bevorzugt Phenyl. Phenyl kann gegebenenfalls zusätzlich in einer oder mehreren der Positionen 2, 3 und 4 unabhängig substituiert sein, z.B. mit Alkoxy, Trifluormethyl oder Halogen, bevorzugt mit Methoxy.

20 "Acyl" umfasst insbesondere die Gruppen -C(O)-Alkyl und -C(O)-Aryl, worin Alkyl und Aryl vorzugsweise aus den oben für "Alkyl" bzw. "Aryl" angegebenen Gruppen ausgewählt sind, insbesondere -C(O)-C1-C6-Alkyl. Acyl ist beispielsweise Acetyl, Propionyl, Butyryl oder -C(O)-Phenyl.

25 "Alkoxycarbonyl" ist die Gruppe -C(O)-O-Alkyl, worin Alkyl vorzugsweise aus den oben für "Alkyl" angegebenen Gruppen ausgewählt ist. Bevorzugt ist Alkoxycarbonyl eine (C1-C6-Alkyl)oxycarbonylgruppe.

"Halogen" ist bevorzugt Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

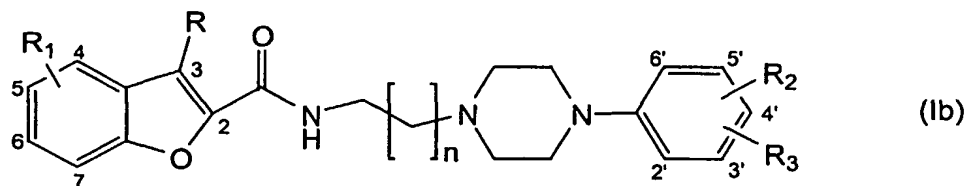
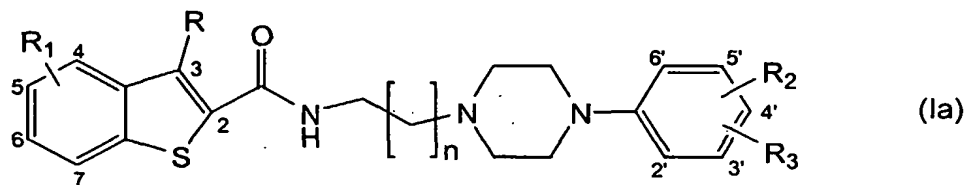
30 "Physiologisch akzeptable Salze" schließen nicht-toxische Additionssalze einer Base, insbesondere einer Verbindung der Formel (I) in Form der freien Base, mit organischen oder anorganischen Säuren ein. Beispiele für anorganische Säuren schließen HCl, HBr, Schwefelsäure und Phosphorsäure ein. Organische Säuren schließen Essigsäure, Propionsäure, Brenztraubensäure, Buttersäure, α -, β - oder γ -Hydroxybuttersäure, 35 Valeriansäure, Hydroxyvaleriansäure, Capronsäure, Hydroxycapronsäure, Caprylsäure, Caprinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Glykolsäure, Milchsäure, D-Glucuronsäure, L-Glucuronsäure, D-Galacturonsäure, Glycin,

Benzoessäure, Hydroxybenzoessäure, Gallussäure, Salicylsäure, Vanillinsäure, Cumarsäure, Kaffeesäure, Hippursäure, Orotsäure, L-Weinsäure, D-Weinsäure, D,L-Weinsäure, meso-Weinsäure, Fumarsäure, L-Äpfelsäure, D-Äpfelsäure, D,L-Äpfelsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Oxalessigsäure, Glutarsäure, Hydroxyglutarsäure, Ketoglutarsäure, Adipinsäure, Keto adipinsäure, Pimelinsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure, Phthalsäure, Propantricarbonsäure, Zitronensäure, Isozitronensäure, Methansulfonsäure, Toluolsulfonsäure und Trifluormethansulfonsäure ein.

- 10 Als bevorzugte Strukturen sind Verbindungen der Formel (I) zu nennen, in denen X durch NH, S oder O dargestellt wird.

Bevorzugte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) sind die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) oder (Ib):

15



20 worin gilt:

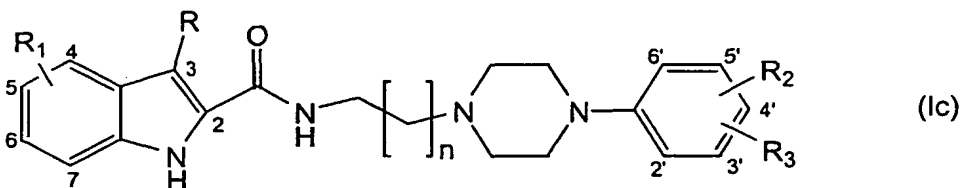
- $n = 1 - 4$,
- R = Wasserstoff, C1-C6-Alkyl oder Halogen,
- wenn R_1 Hydroxy, C1-C6-Alkyloxy, C2-C6-Alkenyl, C2-C6-Alkynyl, gegebenenfalls mit einer Methoxygruppe oder Halogen substituiertem Phenyl, C1-C6-Acyl, C1-C6-Alkoxy carbonyl oder Cyano darstellt, sind R_2 und R_3 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus Wasserstoff, Hydroxy, C1-C6-Alkyloxy, C1-C6-Alkyl, C2-C6-Alkenyl, C2-C6-Alkynyl, gegebenenfalls mit einer Methoxygruppe oder Halogen substituiertem Phenyl, Halogen, Trifluormethyl, C1-C6-Acyl, C1-C6-Alkoxy carbonyl und Cyano,
- wenn R_1 Wasserstoff, C1-C6-Alkyl, Halogen oder Trifluormethyl darstellt, ist R_2

30

ausgewählt aus Hydroxy, C2-C6-Alkenyl, C2-C6-Alkynyl, gegebenenfalls mit einer Methoxygruppe oder Halogen substituiertem Phenyl, C1-C6-Acyl, C1-C6-Alkoxy-carbonyl und Cyano, und R₃ ist ausgewählt aus Wasserstoff, Hydroxy, C1-C6-Alkyl, C1-C6-Alkyloxy, C2-C6-Alkenyl, C2-C6-Alkynyl, gegebenenfalls mit einer Methoxygruppe oder Halogen substituiertem Phenyl, Halogen, Trifluormethyl, C1-C6-Acyl, C1-C6 Alkoxy-carbonyl und Cyano,

sowie pharmazeutisch akzeptable Salze davon, wobei als Halogensubstituenten Fluor, Chlor und Brom jeweils bevorzugt sind.

- 10 Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) sind die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel (Ic):



- 15 worin gilt:

- n = 1 - 4,
- R = Wasserstoff, C1-C6-Alkyl oder Halogen,
- R₁ ist ausgewählt aus Wasserstoff, Hydroxy, C1-C6-Alkyl, C1-C6-Alkoxy, C2-C6-Alkenyl, C2-C6-Alkynyl, gegebenenfalls mit einer Methoxygruppe oder Halogen substituiertem Phenyl, Trifluormethyl, C1-C6-Acyl, C1-C6-Alkoxy-carbonyl, Fluor, Chlor, Brom und Cyano,
- R₂ und R₃ sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus Wasserstoff, Hydroxy, C1-C6-Alkyl, C1-C6-Alkyloxy, C2-C6-Alkenyl, C2-C6-Alkynyl, gegebenenfalls mit einer Methoxygruppe oder Halogen substituiertem Phenyl, Halogen, Trifluormethyl, C1-C6-Acyl, C1-C6-Alkoxy-carbonyl und Cyano,

sowie pharmazeutisch akzeptable Salze dieser Verbindung, wobei als Halogensubstituenten jeweils Fluor, Chlor und Brom bevorzugt werden, mit der Maßgabe, dass die Verbindung nicht N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-indolylcarbamid ist.

In einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung gilt für die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ic):

- (a) wenn R₁ Hydroxy, C2-C6-Alkenyl, C2-C6-Alkynyl, gegebenenfalls mit einer

Methoxygruppe oder Halogen substituiertes Phenyl, Trifluormethyl, C1-C6-Acyl, C1-C6-Alkoxycarbonyl oder Cyano darstellt, sind R_2 und R_3 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus Wasserstoff, Hydroxy, C1-C6-Alkyl, C1-C6-Alkyloxy, C2-C6-Alkenyl, C2-C6-Alkynyl, gegebenenfalls mit einer Methoxygruppe oder Halogen substituiertem Phenyl, Halogen, Trifluormethyl, C1-C6-Acyl, C1-C6-Alkoxycarbonyl und Cyano,

und

- (b) wenn R_1 Wasserstoff, C1-C6-Alkyl, C1-C6-Alkyloxy oder Halogen darstellt, ist R_2 ausgewählt aus Hydroxy, C2-C6-Alkenyl, C2-C6-Alkynyl, gegebenenfalls mit einer Methoxygruppe oder Halogen substituiertem Phenyl, C1-C6-Acyl, C1-C6-Alkoxycarbonyl und Cyano, und R_3 ist ausgewählt aus Wasserstoff, Hydroxy, C1-C6-Alkyl, C1-C6-Alkyloxy, C2-C6-Alkenyl, C2-C6-Alkynyl, gegebenenfalls mit einer Methoxygruppe oder Halogen substituiertem Phenyl, Halogen, Trifluormethyl, C1-C6-Acyl, C1-C6-Alkoxycarbonyl und Cyano.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung gilt für die Verbindungen der Formeln (I), (Ia), (Ib) und (Ic):

- der Substituent R_1 befindet sich in Position 5 oder 6 des Heterocyclus und
- die Substituenten R_2 und R_3 befinden sich in den Positionen 2 bzw. 3 oder in den Positionen 2 bzw. 4 des Phenylrings, wobei für den Fall, dass einer der beiden Substituenten R_2 und R_3 ein Wasserstoffatom ist, sich der jeweils andere Substituent in Position 2 des Phenylrings befindet.

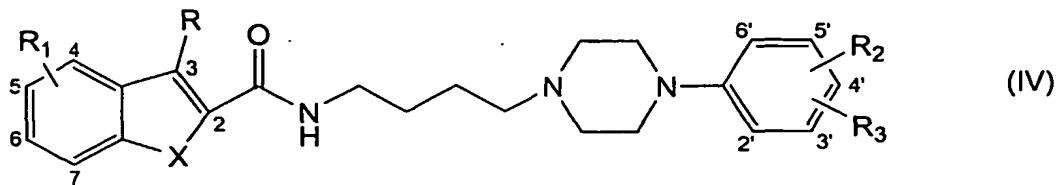
Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist in den Verbindungen der Formeln (I), (Ia), (Ib) und (Ic) $n = 3$.

Bevorzugte Verbindung der allgemeinen Formel (II) wie oben definiert sind solche, in denen R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Hydroxy, C1-C6-Alkyloxy, C1-C6-Alkyl, C2-C6-Alkenyl, C2-C6-Alkynyl, Aryl, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, C1-C6-Acyl, C1-C6-Alkoxycarbonyl und Cyano.

Konkrete Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind

- (B16): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-ferrocenylcarbamid und
(B17): N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-ferrocenylcarbamid

Eine weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (IV):



worin gilt:

- X = S, NH oder O,
- R ist ausgewählt aus Wasserstoff, C1-C6-Alkyl, Fluor, Chlor und Brom,
- R₁ ist ausgewählt aus Wasserstoff, C1-C6-Alkoxy, C1-C6-Alkyl, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl und Cyano, wobei sich R₁ in der 5- oder 6-Stellung des Heterocyclus befindet,
- R₂ und R₃ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus Wasserstoff, C1-C6-Alkyloxy, C1-C6-Alkyl, Fluor, Chlor, Brom und Trifluormethyl, wobei sich R₂ und R₃ in den Positionen 2 bzw. 3 oder in den Positionen 2 bzw. 4 des Phenylrings befinden und wobei für den Fall, dass einer der beiden Substituenten R₂ und R₃ ein Wasserstoffatom ist, sich der jeweils andere Substituent in Position 2 des Phenylrings befindet,

sowie pharmazeutisch akzeptable Salze dieser Verbindung,

mit der Maßgabe, dass die Verbindung nicht N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-indolylcarbamid ist.

Ein bevorzugter Aspekt der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) wie oben definiert, wobei gilt:

- wenn X = NH, dann ist R₁ ausgewählt aus Wasserstoff, C1-C3-Alkyloxy, C1-C3-Alkyl, Fluor, Chlor, Brom und Cyano,
- und
- wenn X = S oder O, dann ist R₁ ausgewählt aus Wasserstoff, C1-C3-Alkyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano und Trifluormethyl.

Die folgenden Verbindungen stellen konkrete Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen dar:

- (B18): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-cyan-2-benzo[b]thiophenylcarbamid
(B19): N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-cyan-2-benzo[b]thiophenylcarbamid
5 (B20): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-cyan-2-benzo[b]thiophenylcarbamid
(B21): N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-cyan-2-benzo[b]thiophenylcarbamid
(B1): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[b]thiophenylcarbamid
10 (B2): N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[b]thiophenylcarbamid
(B22): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-brom-2-benzo[b]thiophenylcarbamid
(B23): N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-brom-2-benzo[b]thiophenylcarbamid
15 (B10): N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-indolylcarbamid
(B11): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-cyan-2-indolylcarbamid
(B12): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-brom-2-indolylcarbamid
(B13): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-cyan-2-indolylcarbamid
(B14): N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-brom-2-indolylcarbamid
20 (B15): N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-cyan-2-indolylcarbamid
(B25): N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-cyan-2-indolylcarbamid
(B7): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-cyan-2-benzo[b]furanylcarbamid
(B3): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[b]furanylcarbamid
(B4): N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[b]furanylcarbamid
25 (B5): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-brom-benzo[b]furanylcarbamid
(B6): N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-brom-2-benzo[b]furanylcarbamid
(B8): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[b]tellurophenylcarbamid
(B9): N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[b]tellurophenylcarbamid
30 sowie pharmazeutisch akzeptable Salze dieser Verbindungen.

Insbesondere die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II) und (IV), wie definiert, sind zum therapeutischen Einsatz als Dopamin D3-Liganden geeignet. Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder
35 pharmazeutisch akzeptable Salze davon, worin X = NH, S oder O ist, sowie Verbindungen der Formeln (Ia), (Ib), (Ic) und (IV) oder pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

Der Begriff "hochaffine D3-Liganden" umfasst Verbindungen, die in einem Radioligandexperiment Bindung an humane Dopamin D3-Rezeptoren mit einem Ki-Wert von vorzugsweise nicht mehr als 10 nM, besonders bevorzugt nicht mehr als 1 nM zeigen (vgl. Hübner, H. et al. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 756-762 sowie nachfolgender Abschnitt "Biologische Aktivität").

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft selektive D3-Liganden. Der Begriff "selektive D3-Liganden" umfasst Verbindungen, die im Radioligandexperiment für den D3-Rezeptor, wie im nachfolgenden Abschnitt "Biologische Aktivität" beschrieben, einen Ki-Wert aufweisen, der um einen Faktor von zumindest 10 niedriger als für mindestens fünf der sieben folgenden Rezeptoren ist: Dopamin-Rezeptoren D1, D2long, D2short und D4.4, Serotonin-Rezeptoren 5-HT1A und 5-HT2 und Alpha 1 Adrenozeptor.

Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft hochselektive Dopamin D3-Liganden. Der Begriff "hochselektive D3-Liganden" umfasst Verbindungen, die im Radioligandexperiment für den D3-Rezeptor, wie im nachfolgenden Abschnitt "Biologische Aktivität" beschrieben, einen Ki-Wert aufweisen, der um einen Faktor von zumindest 100 niedriger als für mindestens drei, bevorzugt für alle der Dopamin-Rezeptoren D1, D2long, D2short und D4.4 ist.

D3-Liganden können am D3-Rezeptor agonistische, antagonistische oder partialagonistische Wirkung haben. Die entsprechenden intrinsischen Aktivitäten der erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in Mitogeneseassays messen, wie in der Literatur beschrieben (Hübner, H. et al. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 4563-4569 und Löber, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12.17, 2377-2380). In Abhängigkeit von der Pathophysiologie der zugrunde liegenden Erkrankung kann therapeutisch eine stärker agonistische, stärker antagonistische oder eine partialagonistische Aktivität gewünscht sein. Die vorliegende Erfindung erlaubt daher in exzellenter Weise eine Feineinstellung der gewünschten Aktivität.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher ein Arzneimittel, das eine oder mehrere der Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II) und (IV) oder eine der konkret aufgeführten Verbindungen wie oben definiert, gegebenenfalls in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes, enthält. Bevorzugt sind darin eine oder mehrere der Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (Ia), (Ib), (Ic) und (IV) oder pharmazeutisch akzeptable Salze enthalten, worin X = NH, S oder O ist.

Die Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung einer oder mehrerer der Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II) und (IV) oder einer der konkret aufgeführten Verbindungen, gegebenenfalls in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes, zur Behandlung, einschließlich Therapie und Prophylaxe, der hier genannten Indikationen sowie zur Herstellung eines Arzneimittels für die hier genannten Indikationen.

Bevorzugt werden zur Herstellung von Arzneimitteln solche erfindungsgemäßen Verbindungen ausgewählt, die selektive D3-Liganden sind. Besonders bevorzugt werden hochselektive D3-Liganden verwendet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben Potential in der Therapie oder Prophylaxe einer Reihe von Erkrankungen, die insbesondere mit einer Störung des Dopaminstoffwechsels oder der dopaminergen Signalkaskade einhergehen.

Beispiele für solche Erkrankungen sind Kokain-, Alkohol-, Opiat- und Nikotinsucht; neurodegenerative Störungen, insbesondere Morbus Parkinson; sexuelle Dysfunktion, insbesondere männliche erektile Dysfunktion; Depression, insbesondere endogene monophasische Depression ("major depression") und Schizophrenie.

Weitere Beispiele, die der Therapie oder Prophylaxe mit den erfindungsgemäßen Verbindungen zugänglich sind, sind Hyperprolaktinämie; Hyperprolaktinom; Glaucoma; kognitive Störungen; Restless Leg Syndrom; Hyperaktivitätssyndrom (ADHS); Parkinson-assoziierte Bewegungsstörungen, z.B. Rigor, Dystonie und Dyskinesie; L-Dopa-induzierte Störungen, z.B. Angstzustände, Schlafstörungen, Psychosen, Dyskinesien und Dystonien; idiopathische Dystonien, insbesondere Segawa-Syndrom; Neuroleptika-induzierte (tardive) Dyskinesie, Dystonie und Akathisie.

Insbesondere sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung Dopa-sensitiver Bewegungsstörungen geeignet. Solche Bewegungsstörungen können beispielsweise Dyskinesien, Dystonien, Rigor und Tremor sein. Unter dem Begriff "Dopa-sensitiv" wird dabei verstanden, dass die Bewegungsstörung günstig durch Gabe von Arzneimitteln beeinflusst werden kann, die die dopaminerge Signalübertragung beeinflussen. Ein typisches Beispiel hierfür ist das Segawa-Syndrom, eine idiopathische Dystonie, bei der das Ansprechen auf L-Dopa als diagnostisches Kriterium genutzt werden kann.

Eine bevorzugte Verwendung betrifft die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung

von Dyskinesien und Dystonien, die spontan im Zuge von Parkinson-Erkrankungen auftreten können, aber auch Medikamenten-induziert sein können. Unter den Medikamenten-induzierten Dyskinesien und Dystonien sind insbesondere solche zu nennen, die durch Neuroleptika bzw. Dopaminantagonisten oder Dopaminagonisten oder L-Dopa induziert wurden.

Ferner können die Arzneimittel zum Medikamenten-unterstützten Abstillen nach Schwangerschaften eingesetzt werden.

- 10 Schließlich können die erfindungsgemäßen Arzneimittel in Abhängigkeit von der zu behandelnden Erkrankung auch als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen oder sequentiellen Gabe ausgebildet sein.

- 15 Beispielsweise kann eine Verkaufseinheit, die eine zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung enthaltende L-Dopa Medikation enthält, auch eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassen, die eine der erfindungsgemäßen Verbindungen mit z.B. hochselektivem, partial-agonistischem Wirkprofil enthält. Dabei können L-Dopa und die erfindungsgemäße Verbindung in der gleichen pharmazeutischen Formulierung, z.B. einer Kombinationstablette, oder auch in unterschiedlichen Applikationseinheiten vorliegen, z.B. 20 in Form zweier separater Tabletten. Je nach Bedarf können beide Wirkstoffe gleichzeitig oder zeitlich getrennt verabreicht werden.

- In einem Kombinationspräparat kann eine sequentielle Gabe beispielsweise erreicht werden, indem eine Darreichungsform, z.B. eine orale Tablette, zwei unterschiedliche 25 Schichten mit differierendem Freisetzungsprofil für die verschiedenen pharmazeutisch aktiven Bestandteile aufweist. Dem Fachmann ist klar, dass im Kontext der vorliegenden Erfindung verschiedene Darreichungsformen und Applikationsschemata denkbar sind, die alle Gegenstand der Erfindung sind.

- 30 Eine Ausführungsform der Erfindung betrifft daher ein Arzneimittel, das L-Dopa oder ein Neuroleptikum sowie eine erfindungsgemäße Verbindung zur gleichzeitigen oder zeitlich aufeinanderfolgenden Verabreichung an den Patienten enthält.

- 35 Üblicherweise bestehen die erfindungsgemäßen Arzneimittel aus einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die neben den erfindungsgemäßen D3-Liganden, wie oben beschrieben, mindestens einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Hilfsstoff enthält.

Dem Fachmann ist klar, dass die pharmazeutische Formulierung in Abhängigkeit vom beabsichtigten Applikationsweg unterschiedlich ausgestaltet sein kann. So kann die pharmazeutische Formulierung beispielsweise zur intravenösen, intramuskulären, intrakutanen, subkutanen, oralen, bukkalen, sublingualen, nasalen, transdermalen, inhalativen, rektalen oder intraperitonealen Verabreichung angepasst sein.

Entsprechende Formulierungen und hierfür geeignete pharmazeutische Träger bzw. Hilfsstoffe, wie Füllstoffe, Sprengmittel, Bindemittel, Gleitmittel, Stabilisatoren, Aromastoffe, Antioxidantien, Konservierungsmittel, Dispersions- oder Lösungsmittel, Puffer oder Elektrolyte, sind dem Fachmann auf dem Gebiet der Pharmazeutik bekannt und sind beispielsweise in Standardwerken wie Sucker, Fuchs und Speiser („Pharmazeutische Technologie“, Deutscher Apotheker Verlag, 1991) und Remington („The Science and Practice of Pharmacy“, Lippincott, Williams & Wilkins, 2000) beschrieben.

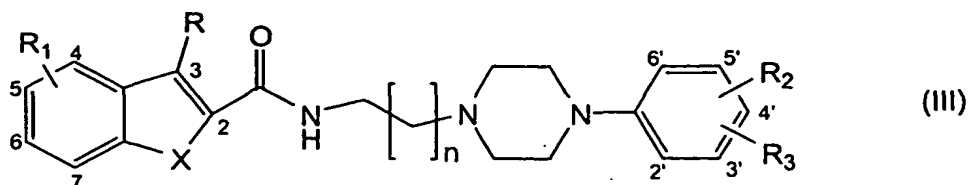
In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, oral verabreicht und können beispielsweise als Kapsel, Tablette, Pulver, Granulat, Dragee oder in flüssiger Form vorliegen.

Dabei kann die Formulierung als schnell freisetzende Darreichungsform ausgestaltet sein, wenn ein rascher Wirkeintritt gewünscht ist. Entsprechende orale Formulierungen sind beispielsweise beschrieben in EP 0 548 356 oder EP 1 126 821.

Ist dagegen eine protrahierte Freisetzung erwünscht, bietet sich eine Formulierung mit retardierter Wirkstofffreisetzung an. Entsprechende orale Formulierungen sind ebenfalls aus dem Stand der Technik bekannt.

Alternative pharmazeutische Zubereitungen können beispielsweise Infusions- oder Injektionslösungen, Öle, Suppositorien, Aerosole, Sprays, Pflaster, Mikrokapseln oder Mikropartikel sein.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (III):



worin gilt:

$n = 1 - 4$ sowie $X = S, O$ oder NH , wenn $R =$ Wasserstoff, Alkyl oder Halogen und R_1 durch die Reste Wasserstoff, Alkyl, Halogen, Trifluormethyl substituiert sind sowie R_2 und R_3 einzeln oder auch zusammen durch die Reste Wasserstoff, Hydroxy, Alkyloxy, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Halogen, Trifluormethyl, Acyl, Alkoxycarbonyl oder Cyano ersetzt sind,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer der nachfolgenden Erkrankungen oder Störungen:

Kokain-, Alkohol-, Opiat- und Nikotinsucht; Schizophrenie; verschiedene Arten der Depression, insbesondere endogene monophasische Depression ("major depression") oder depressive Phasen bipolarer (manischer-depressiver) Störungen; neurodegenerative Störungen, insbesondere Morbus Parkinson; sexuelle Dysfunktion; Hyperprolaktinämie; Hyperprolaktinom; Glaucoma; kognitive Störungen; Restless Leg Syndrom; Hyperaktivitätssyndrom (ADHS); Parkinson-assoziierte Bewegungsstörungen z.B. Rigor, Dystonie und Dyskinesie; L-Dopa-induzierte Störungen, z.B. Angstzustände, Schlafstörungen, Psychosen, Dyskinesien und Dystonien; idiopathische Dystonien, insbesondere Segawa-Syndrom; Neuroleptika-induzierte (tardive) Dyskinesie, Dystonie und Akathisie.

Insbesondere kann eine Verbindung der allgemeinen Formel (III) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung Dopa-sensitiver Bewegungsstörungen verwendet werden.

Diese können spontan im Verlauf von Parkinson-Erkrankungen auftreten, können aber auch Medikamenten-induziert sein können. Unter den Medikamenten-induzierten Bewegungsstörungen sind insbesondere durch Neuroleptika bzw. Dopaminantagonisten oder L-Dopa induzierte Dyskinesien oder Dystonien zu nennen.

Bevorzugt werden zur Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel Verbindungen der allgemeinen Formel (III) verwendet, in denen

- R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C1-C6-Alkyl, Fluor, Chlor und Brom,

- R_1 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C1-C6-Alkoxy, C1-C6-Alkyl, Fluor, Chlor, Brom und Trifluormethyl, und
- R_2 und R_3 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, C1-C6-Alkoxy, C1-C6-Alkyl, Fluor, Chlor, Brom und Trifluormethyl.

5

Ferner ist die Verwendung von Verbindungen der Formel (III) bevorzugt, in denen gilt:

- der Substituent R_1 befindet sich in 5- oder 6-Stellung des Heterocyclus,
- die Substituenten R_2 und R_3 befinden sich in den Positionen 2 bzw. 3 oder in den Positionen 2 bzw. 4 des Phenylrings, wobei für den Fall, dass einer der beiden Substituenten R_2 und R_3 ein Wasserstoffatom ist, sich der jeweils andere Substituent in Position 2 des Phenylrings befindet.

10

Eine bevorzugte Verbindung der allgemeinen Formel (III) zur Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung L-Dopa-induzierter Dyskinesien, ist die folgende Verbindung:

15

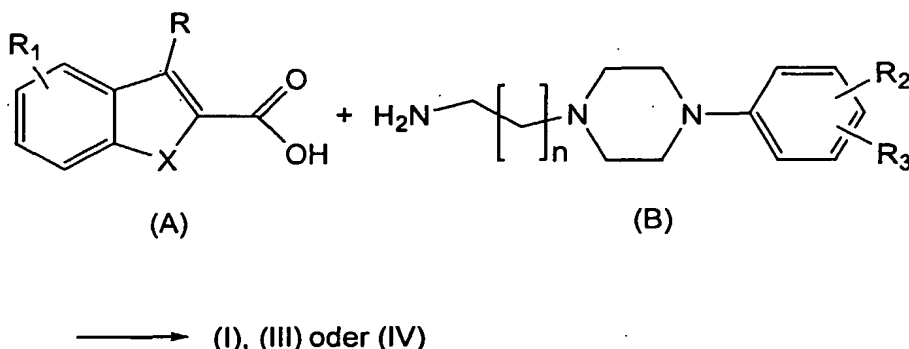
(B24): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-indolylcarbamid

Die Verbindungen der Formeln (I) bis (IV) wurden nach den Methoden entsprechend der Literatur (Glennon, R.A et al. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1968-1971) hergestellt.

20

Dazu wurden die Säurederivate vom Typ (A), die entweder käuflich zugänglich waren oder nach Literaturvorschriften synthetisiert wurden, in Form ihrer Carbonsäurechloride aktiviert und mit der freien Base vom Typ (B) zu den Derivaten der Formel (I) (einschließlich (Ia), (Ib) und (Ic)), (III) oder (IV) umgesetzt:

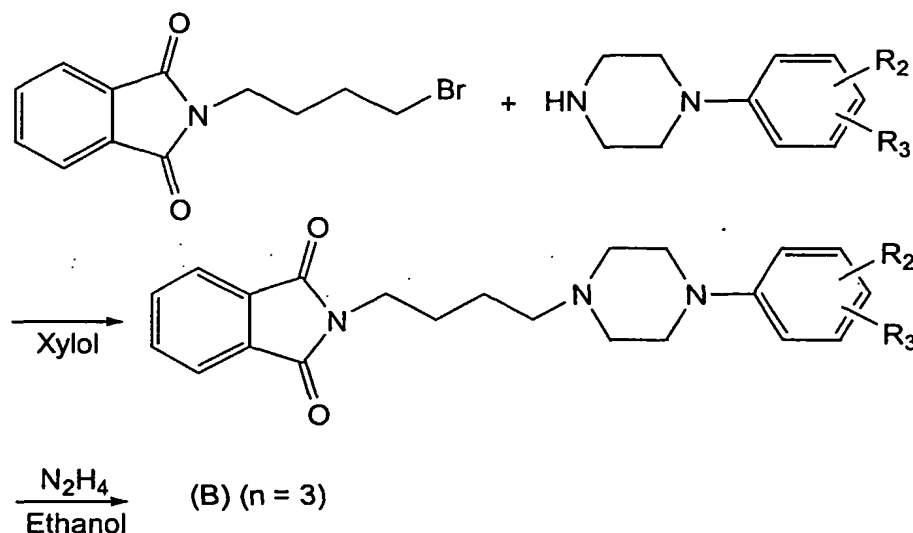
25



worin n , R , R_1 , R_2 und R_3 wie oben für (I), (III) bzw. (IV) definiert sind.

Alternativ zur oben erwähnten Methode der Aktivierung der Säurederivate können auch andere Reaktionen eingesetzt werden, wie zum Beispiel die Aktivierung von Säuren durch Hydroxyazabenzotriazol (Kienhöfer, A. *Synlett* 2001, 1811-1812). Beispielsweise können die Verbindungen der Formel (II) durch Aktivierung von Ferrocen-2-carbonsäure mit HATU und anschließende Reaktion mit den Basen des Typs (B) hergestellt werden.

Für die Herstellung der Arylpiperazinylamine vom Typ (B) können z.B. käuflich zugängliche 2-Methoxy- bzw. 2,3-Dichlorphenylpiperazine mit Brombutylphthalimid in Xylol alkyliert werden. Anschließende Hydrazinolyse der phthalimidsubstituierten Strukturen liefert die primären Amine vom Typ (B). Dies wird anhand des folgenden exemplarischen Reaktionsschemas verdeutlicht:



BEISPIELE

Synthese der Amine vom Typ (B)

4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butylamin

2,3 g (10 mmol) freie Base des 2,3-Dichlorphenylpiperazins werden in 10 ml Xylol gelöst und auf 70°C erhitzt. Dann werden 1,4 g (5 mmol) 4- Brombutylphthalimid in 20 ml Xylol gelöst und langsam der Lösung des Piperazins zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird für 24 Stunden bei 125°C erhitzt. Nach Abkühlen der Mischung auf 0°C wird abfiltriert und das Filtrat evaporiert. Das entstandene N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butylphthalimid wird durch Flashchromatographie an SiO₂ mit Ethylacetat gereinigt.

Ausbeute: 4,0 g (= 92%)

Zu einer Suspension von N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butylphthalimid in 40 ml Ethanol wird eine Lösung von 80% Hydrazinhydrat (0,45 ml, 2,5 eq) in 5 ml Ethanol zugetropft. Die Mischung wird für 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt, anschließend auf RT abgekühlt, der dabei ausfallende Feststoff abfiltriert, und die ethanolische Lösung im Vakuum abgedampft.

Reinigung durch Flashchromatographie mit CH₂Cl₂-MeOH-Me₂EtN:90-8-2 liefert die Base 4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butylamin mit einer Ausbeute von 900 mg (= 60 %).

MS: m/z 301(M⁺); IR: (NaCl): 3397; 2939; 2817; 1641; 1572; 1500; 1482; 1452; 1376; 1240; 1152; 1118; 1023; 917; 791; 749; 698; 661. ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,48-1,64 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,41-2,46 (t, J = 7,6, 2H, CH₂N); 2,64 (m, 4H, pip); 2,72-2,76 (m, 2H, CH₂NCO); 3,07 (m, 4H, pip); 6,93-6,99 (m, 1H, H₅, Phenyl); 7,11-7,17 (m, 2H, H₄, H₆, Phenyl).

Beispiel 1

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[b]thiophenylcarbamid

0,4 mmol Benzothiophen-2-carbonsäure (0,071 g) werden in 4 ml trockenem Toluol und 4 ml trockenem Chloroform gelöst. Es werden 0,02 ml trockenes DMF und 0,11 ml (1,51 mmol) SOCl₂ zugegeben. Es wird für 30 Minuten im Ölbad auf 90°C erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel abrotiert und im Feinvakuum getrocknet. Das Säurechlorid wird in 4 ml Chloroform gelöst und unter Rühren bei 0°C zu einer Lösung aus 0,4 mmol 4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylamin (0,105 g) und 0,17 ml Et₃N in 5 ml Chloroform hinzugefügt. Nach 15 Std. Reaktionszeit wird mit wässriger NaHCO₃-Lösung gewaschen, das organische Lösungsmittel mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum abgedampft.

Reinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit CH₂Cl₂-MeOH:9-1 ergibt 114 mg (68 % Ausbeute über 2 Reaktionsschritte) von *N*-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[b]thiophenylcarbamid.

Smp.: 147°C; MS: m/z 423 (M⁺); IR (NaCl): 3316; 2938; 2817; 1735; 1629; 1544; 1500; 1241; 1026; 731. ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,65-1,74 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,47 (t, 2H, CH₂N, J=6,7 Hz); 2,65 (m, 4H, pip); 3,08 (m, 4H, pip); 3,48-3,53 (m, 2H, CH₂NCO), 3,85 (s, 3H, OCH₃); 6,72 (t, 1H, NH, J= 4,3 Hz); 6,84-7,01 (m, 4H, Phenyl); 7,36-7,44 (m,

2H, H₅, H₆); 7,76 (s, 1H, H₃); 7,79-7,85 (m, 2H, H₇, H₄). ¹³C-NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 162,4; 152,3; 141,2; 140,7; 139,1; 138,7; 126,2; 125,0; 124,9; 122,9; 122,7; 120,9; 118,2; 111,2; 57,9; 55,3; 53,4; 50,5; 40,0; 27,4; 24,3.

C H N (%): C₂₄H₂₉N₃O₂S;

5 Ber.: C 68,05; H 6,90; N 9,92; S 8,15; Gef.: C 68,11; H 6,95; N 9,93; S 8,09.

Beispiel 2

N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[b]thiophenylcarbamid

10 Synthese analog zu Beispiel 1.

Ausbeute: 126 mg (68% über 2 Reaktionsschritte)

Smp.: 153°C. MS: m/z 462 (M⁺). IR (NaCl): 3298; 2967; 2934; 2809; 1640; 1599; 1576; 1530; 1442; 1420; 1301; 1167; 1131; 962; 882; 808; 781; 712. ¹H-NMR: (CDCl₃, 360
15 MHz) δ (ppm): 1,63-1,76 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,48 (t, J=6,9 Hz, 2H, CH₂N); 2,66 (m, 4H, pip); 3,05 (m, 4H, pip); 3,49-3,54 (m, 2H, CH₂NCO); 6,79 (br,t, J=5,3 Hz, 1H, NH); 6,84-6,86 (dd, J =1,6 Hz, J =7,5 Hz, 1H, Phenyl); 7,08-7,16 (m, 2H, Phenyl); 7,37-7,44 (m, 2H, H₅, H₆); 7,77-7,78 (s, 1H, H₃); 7,80-7,90 (m; 2H, H₄, H₇). ¹³C-NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 157,9; 156,1; 152,3; 151,1; 141,2; 129,9; 127,8; 123,0; 121,0; 118,2; 113,0; 112,3;
20 106,6; 109,7; 107,9; 57,9; 53,5; 50,5; 39,4; 27,4; 24,3.

C H N (%): C₂₃H₂₅Cl₂N₃OS

Ber.: C 60,25; H 6,11; N 8,78; Gefunden: C 59,94; H 6,04; N 8,81.

Beispiel 3

25 *N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[b]furanylcarbamid*

Synthese analog zu Beispiel 1.

Ausbeute: 75,2 mg (46% Ausbeute über 2 Reaktionsschritte)

Smp.: 121°C. MS: m/z 431 (M⁺). IR (NaCl): 3311,2; 3060; 2937; 2815; 2216; 1654; 1592; 1500; 1321; 1240; 1178; 1145; 748. ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,67-1,74 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,49 (t, 2H, CH₂N, J=6,9 Hz); 2,69 (m, 4H, pip); 3,13 (m, 4H, pip); 3,56-3,50 (m, 2H, CH₂NCO); 3,86 (s, 3H, OCH₃); 6,85-6,87 (m, 1H, Phenyl); 6,90-6,93 (m, 2H Phenyl); 6,99-7,02 (m, 2H, Phenyl und NH); 7,26-7,31 (m, 1H, H₅); 7,37-7,42 (m, 1H, H₆);
35 7,46-7,48 (m, 2H, H₄, H₃); 7,77-7,79 (m, 1H, H₇). ¹³C-NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 158,9; 154,7; 152,3; 148,9; 141,3; 127,7; 126,7; 123,6; 122,9; 122,7; 120,9; 118,2; 111,7; 111,2; 110,2; 58,0; 55,3; 53,5; 50,5; 39,2; 27,5; 24,3.

C H N (%): $C_{24}H_{29}N_3O_3 \cdot 0,3 H_2O$;

Ber.: C 69,81; H 7,23; N 10,18; Gef.: C 69,84; H 7,33; N 10,21.

Beispiel 4

5 *N*-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[b]furanylcarnamid

Synthese analog zu Beispiel 1.

Ausbeute: 105 mg (58 % Ausbeute über 2 Reaktionsschritte)

10 Smp.: 150°C. MS: m/z 446 (M⁺). IR (NaCl): 3310; 2939; 2819; 1652; 1595; 1577; 1520; 1448; 1421; 1299; 1257; 1241; 1176; 1141; 1044; 960; 908; 780; 748; 713, 669, 645. ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,67-1,75 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,52 (t, J=6,7 Hz, 2H, CH₂N); 2,69 (m, 4H, pip); 3,13 (m, 4H, pip); 3,51-3,56 (m, 2H, CH₂NCO); 6,92-6,95 (dd, J=2,3 Hz, 7,3 Hz, 1H, Phenyl); 7,00 (brt, J= 4,3 Hz, 1H, NHCO); 7,10-7,17 (m, 2H, Phenyl); 7,26-7,31 (m, 1H, H₄); 7,38-7,43 (m, 1H, H₆); 7,46-7,48 (m, 2H, H₃, H₅); 7,66-7,68 (m, 1H, H₇). ¹³C-NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 158,9; 154,7; 151,2; 148,2; 134,0; 127,7; 127,5; 127,4; 126,8; 124,6; 123,7; 122,7; 118,6; 111,6; 110,2; 57,9; 53,3; 51,1; 39,2; 27,5; 24,2.

CHN(%): $C_{23}H_{25}Cl_2N_3O_2$

20 Ber.: C 61,89; H 5,65; N 9,41; Gefunden: C 61,74; H 5,86; N 9,05.

Beispiel 5

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-brom-2-benzo[b]furanylcarnamid

25 Synthese analog zu Beispiel 1. Dabei erfolgte die Herstellung von 5-Brom-2-benzo[b]furanylcarnbonsäure nach Literatur (Dann, O. *Liebigs Ann. Chem.* 1986, 438-455). Ausbeute: 107,8 mg (56% Ausbeute über 2 Reaktionsschritte)

30 Smp.: 124°C. MS m/z 485 (M⁺). IR (NaCl): 3450,0; 3289,9; 3068,2; 2927,4; 2765; 1650; 1567; 1535; 1500; 1438; 1238; 1178; 1022; 802; 748. ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,67-1,74 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,49 (t, J=6,9 Hz, 2H, CH₂N); 2,69 (m, 4H, pip); 3,13 (m, 4H, pip); 3,56-3,60 (m, 2H, CH₂NCO); 3,86 (s, 3H, OCH₃); 6,85-6,87 (m, 1H, Phenyl); 6,91-6,93 (m, 2H, Phenyl); 6,97-7,00 (m, 1H, Phenyl); 7,00 (brt, J=4,8 Hz, 1H, NH); 7,32-7,35 (d, J= 8,9 Hz, 1H, H₄); 7,38-7,39 (m, 1H, H₃); 7,48 (dd, J=8,7 Hz, J=2,0 Hz, 1H, H₆); 35 7,79-7,80 (m, 1H, H₇). ¹³C-NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 158,4; 153,3; 152,3; 150,1; 141,2; 129,7; 129,6; 125,2; 122,9; 120,9; 120,9; 118,2; 116,7; 113,1; 111,2; 109,4; 64,8; 57,9; 55,3; 53,5; 50,4; 39,3; 27,5; 24,3.

CHN (%): C₂₄H₂₉BrN₃O₂;

Ber.: C 59,26; H 5,80; N 8,64; Gef.: C 59,05; H 5,81; N 8,68.

Beispiel 6

5 *N*-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-brom-2-benzo[b]furanylcarnamid

Synthese analog zu Beispiel 5.

Ausbeute: 102 mg (47 % Ausbeute über 2 Reaktionsschritte)

- 10 Smp.: 145°C. MS m/z 524 (M⁺); IR (NaCl): 3400; 2937; 2815; 2227; 1666; 1594; 1527;
1500; 1294; 1240; 1141; 1118; 1025; 842; 746. ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,63-
1,74 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,49-2,52 (t, J=6,7 Hz, 2H, CH₂N); 2,68 (m, 4H, pip); 3,09 (m,
4H, pip); 3,49-3,56 (m, 2H, CH₂NCO); 6,92-6,94 (dd, J=2,1 Hz, J=7,5 Hz, 1H, Phenyl);
6,98-7,01 (brt, J=3,0 Hz, 1H, NH); 7,33-7,36 (d, J = 5,3 Hz, 1H, H₄); 7,39 (m, 1H, H₃);
15 7,48-7,51 (dd, J=8,7 Hz, J=2,0 Hz, 1H, H₆); 7,80-7,81 (d, J=2,0 Hz; 1H, H₇). ¹³C-NMR
(CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 157,9; 156,1; 152,3; 151,1; 141,2; 129,9; 127,8; 123,0; 121,0;
118,2; 113,0; 112,3; 106,6; 109,7; 107,9; 57,9; 55,4; 53,5; 50,5; 39,4; 27,4; 24,3; 21,0.

CHN(%): C₂₃H₂₄BrCl₂N₃O₂

Ber.: C 52,57; H 4,67; N 8,03; Gef.: C 52,63; H 4,67; N 8,03.

20

Beispiel 7

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-cyan-2-benzo[b]furanylcarnamid

- 0,37 mmol (141 mg) HATU und 0,37 mmol (69 mg) der 5-Cyano-2-
25 benzo[b]furanylcarnbonsäure (Dann, O. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 438-455) werden bei
0°C in 1 ml DMF gelöst und 0,74 mmol (0,13 ml) DIEA zugegeben. Anschließend wird
0,33 mmol (87 mg) 4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylamin in DMF gelöst and bei
0°C zu der Reaktionslösung zugetropft. Nach 1 Stunde wird der Reaktionsansatz in
CHCl₃ aufgenommen und mit NaHCO₃-Lösung sowie Wasser gewaschen. Nach
30 Trocknung mit MgSO₄ wird das Lösungsmittel abgedampft und durch
Flashchromatographie (SiO₂; Petrolether-Ethylacetat: von 1-1 nach Ethylacetat) gereinigt.
Ausbeute: 41 mg (28%)

- Smp.: 96°C. MS m/z 432 (M⁺). IR (NaCl): 3400; 2937; 2815; 2227; 1666; 1594; 1527;
35 1500; 1294; 1240; 1141; 1118; 1025; 842; 746. ¹H-NMR (CDCl₃, 360 Mhz) δ (ppm): 1,67-
1,74 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,49 (t, J=6,9 Hz, 2H, CH₂N); 2,69 (m, 4H, pip); 3,13 (m, 4H, pip);
3,56-3,60 (m, 2H, CH₂NCO); 3,86 (s, 3H, OCH₃); 6,84-7,02 (m, 4H, Phenyl); 7,12-7,15

(brt, J=5,1 Hz, 1H, NH); 7,50-7,51 (m, 1H, H₄); 7,55-7,57 (m, 1H, H₃); 7,65-7,68 (m, 1H, H₆); 8,03-8,04 (m, 1H, H₇). ¹³C-NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 157,9; 156,1; 152,3; 151,1; 141,2; 129,9; 127,8; 123,0; 121,0; 118,2; 113,0; 112,3; 106,6; 109,7; 107,9; 57,9; 55,4; 53,5; 50,5; 39,4; 27,4; 24,3; 21,0.

5

Beispiel 8

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[b]tellurophenylcarbamid

Synthese analog zu Beispiel 7.

10 Ausbeute: 73 mg (58 %)

Smp.: 85°C. MS m/z 521 (M⁺). IR (KBr): 3320; 3047; 2933; 2815; 1616; 1566; 1541; 1375; 1498; 1240; 1023; 748. ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,62-1,66 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,42-2,45 (t, J= 6,7 Hz, 2H, CH₂N); 2,63 (m, 4H, pip); 3,04 (m, 4H, pip); 3,38-3,43 (m, 2H, CH₂NCO); 3,78 (s, 3H, OCH₃); 6,70-6,76 (brt, J= 4,3 Hz, 1H, NH); 6,77-6,83 (m, 3H, Phenyl); 6,94-6,96 (m, 1H, Phenyl); 7,09-7,14 (m, 1H, H₆); 7,28-7,32 (m, 1H, H₅); 7,74-7,76 (d, J=7,5 Hz, 1H, H₄); 7,84-7,86 (d, J=7,8 Hz, 1H, H₇); 8,13 (s, 1H, H₃). ¹³C-NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 166,1; 152,3; 147,9; 141,2; 140,2; 134,8; 132,3; 129,3; 125,8; 125,5; 122,9; 121,0; 118,2; 111,2; 57,9; 55,3; 53,3; 50,5; 40,4; 27,4; 24,4.

20

Beispiel 9

N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[b]tellurophenylcarbamid

Synthese analog zu Beispiel 7.

25 Ausbeute: 92 mg (45 %)

Smp.: 92°C. MS m/z 560 (M⁺). IR (NaCl) : 3288; 2938; 2819; 1651; 1578; 1557; 1448; 1242; 1044; 734. ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,63-1,74 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,48-2,52 (t, J=7,1 Hz, 2H, CH₂N); 2,66 (m, 4H, pip); 3,05 (m, 4H, pip); 3,46-3,51 (m, 2H, CH₂NCO); 6,70-6,72 (brt, J= 4,8 Hz, 1H, NH); 6,83-6,86 (dd, J=1,8 Hz, J=7,8 Hz, 1H, Phenyl); 7,07-7,22 (m, 3H, Phenyl, H₆); 7,36-7,41 (m, 1H, H₅); 7,81-7,83 (d, J=7,6 Hz, 1H, H₄); 7,91-7,94 (d, J=7,6 Hz, 1H, H₇); 8,17 (m, 1H, H₃). ¹³C-NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 166,1; 151,1; 147,9; 140,2; 135,0; 134,9; 134,0; 132,3; 129,2; 127,5; 127,4; 125,8; 125,5; 124,6; 118,6; 58,0; 53,3; 51,2; 40,4; 27,5; 24,4.

35

Beispiel 10

N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-indolylcarbamid

Synthese analog zu Beispiel 1.

Ausbeute: 48 mg (25 % Ausbeute über 2 Reaktionsschritte)

- 5 Smp.: 148°C. MS m/z 444 (M^+). IR (NaCl): 3258; 3059; 2938; 2821; 1636; 1577; 1555; 1507; 1448; 1420; 1308; 1241; 1139; 1044; 961; 908; 779; 747; 733; 669; 647. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm): 1,67-1,74 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 2,47-2,51 (t, $J=6,9$ Hz, 2H, CH_2N); 2,67 (m, 4H, pip); 3,13 (m, 4H, pip); 3,53-3,55 (m, 2H, CH_2NCO); 6,59-6,66 (brt, $J=4,3$ Hz, 1H, NHCO); 6,85 (s, 1H, H_3); 6,90-6,93 (m, 1H, Phenyl); 7,07-7,17 (m, 3H, Phenyl, H_5); 7,28-7,30 (m, 1H, H_6); 7,43-7,46 (m, 1H, H_7); 7,62-7,65 (m, 1H, H_4); 9,56 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm): 161,7; 160,4; 151,1; 136,2; 134,0; 130,9; 127,5; 127,4; 121,8; 120,8; 118,5; 111,9; 101,8; 68,2; 57,9; 53,3; 51,1; 39,5; 27,5; 24,3.
- 10

Beispiel 11

- 15 *N*-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-cyan-2-indolylcarbamid

Synthese analog zu Beispiel 7.

Ausbeute: 109 mg (42%)

- 20 Smp.: 170°C. MS m/z 431 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm): 1,74-1,78 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 2,54-2,65 (t, $J=6,7$ Hz, 2H, CH_2N); 2,79 (m, 4H, pip); 3,17 (m, 4H, pip); 3,55-3,59 (m, 2H, CH_2NCO); 3,85 (s, 3H, OCH_3); 6,84-6,87 (d, $J=8,5$ Hz, 1H, H_5); 6,88-6,90 (m, 3H, Phenyl); 6,99-7,05 (m, 2H, Phenyl, H_4); 7,07-7,12 (brt, $J=3,9$ Hz, 1H, NHCO); 7,47-7,50 (dd, $J=1,4$ Hz, $J=8,5$ Hz, 1H, H_6); 7,52-7,54 (d, $J=8,5$ Hz, 1H, H_7); 8,01 (s, 1H, H_3); 10,14 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm): 152,2; 140,7; 137,7; 133,3; 127,8; 127,3; 126,7; 123,4; 121,1; 120,2; 118,3; 111,3; 103,9; 102,9; 57,6; 55,4; 53,5; 50,0; 39,2; 27,0; 24,2.
- 25

Beispiel 12

- 30 *N*-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-brom-2-indolylcarbamid

Synthese analog zu Beispiel 7.

Ausbeute: 112 mg (60%)

- 35 Smp.: 188°C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm): 1,64-1,74 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 2,46-2,51 (t, $J=7,1$ Hz, 2H, CH_2N); 2,68 (m, 4H, pip); 3,12 (m, 4H, pip); 3,49-3,64 (m, 2H, CH_2NCO); 3,83 (s, 3H, OCH_3); 6,68-6,71 (brt, $J=5,3$ Hz, 1H, NHCO); 6,76-6,77 (d, $J=1,8$

Hz, 1H, H₄); 6,85-6,87 (d, J=7,8 Hz, 1H, Phenyl); 6,92-6,93 (d, J= 3,9 Hz, 2H, Phenyl); 6,98-7,03 (m, 1H, Phenyl); 7,31-7,38 (m, 2H, H₆, H₇); 7,76-7,77 (m, 1H, H₃); 9,64 (s, 1H, NH).

5 Beispiel 13

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-cyan-2-indolylcarbamid

Synthese analog zu Beispiel 1.

Ausbeute: 112 mg (63% Ausbeute über 2 Reaktionsschritte)

10

Smp.: 174°C. MS m/z 431 (M⁺). IR (NaCl): 2940; 2909; 2803; 2753; 2216; 1645; 1548; 1498; 1321; 1237; 1148; 820; 754; 742. ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,67-1,82 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,47-2,51 (t, J=6,7 Hz, 2H, CH₂N); 2,66 (m, 4H, pip); 3,68-3,70 (m, 2H, CH₂NCO); 3,85 (s, 3H, OCH₃); 3,09 (m, 4H, pip); 6,84-6,94 (m, 4H, Phenyl, H₃); 6,99-7,02 (m, 1H, Phenyl); 7,13-7,16 (brt, J= 5,5 Hz, 1H, NHCO); 7,31-7,34 (m, 1H, H₅); 7,67-7,69 (d, J=8,5 Hz, H₄); 7,84 (s, 1H, H₇); 11,22 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 161,2; 152,2; 141,1; 135,2; 134,3; 130,5; 123,0; 122,9; 122,7; 120,9; 120,2; 118,1; 117,4; 111,2; 106,6; 102,2; 57,8; 55,3; 53,8; 53,4; 50,4; 39,8; 30,1; 27,3; 24,3.

15

C H N (%): C₂₅H₂₉N₅O₂·1,4 H₂O;

20

Ber.: C 65,74; H 7,02; N 15,33; Gef.: C 65,98; H 7,30; N 14,87

Beispiel 14

N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-brom-2-indolylcarbamid

25

0,24 mmol (58 mg) HATU, 0,24 mmol HOAt (33 mg) und 0,24 mmol (69 mg) der 5-Brom-2-indolcarbonsäure werden bei 0°C in 5 ml DMF gelöst und 0,48 mmol (0,094 ml) DIEA zugegeben. Anschließend wird 0,26 mmol (78 mg) 4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butylamin in DMF gelöst und bei 0°C zu der Reaktionslösung zugetropft. Nach 3 Stunden wird der Reaktionsansatz in CHCl₃ aufgenommen und mit NaHCO₃-Lösung sowie Wasser gewaschen. Nach Trocknung mit MgSO₄ wird das Lösungsmittel abgedampft und durch Flashchromatographie (SiO₂; CHCl₃:MM, 98:2) gereinigt.

30

Ausbeute: 94 mg (74 %)

MS m/z 524 (M⁺). IR (NaCl): 3234; 2932; 2821; 1637; 1577; 1545; 1282; 1046; 733. ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,57-1,73 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,51 (t, J=6,9 Hz, 2H, CH₂N); 2,66 (m, 4H, pip); 3,07 (m, 4H, pip); 3,51-3,63 (m, 2H, CH₂NCO); 6,64 (brt, J=5,3 Hz, 1H, NHCO); 6,77 (d, J=1,8 Hz, 1H, Phenyl, H₄); 6,90 (dd, J=2,1 Hz, J=7,5 Hz, 1H,

35

Phenyl); 7,10-7,17 (m, 2H, Phenyl); 7,31-7,38 (m, 2H, H₆, H₃); 7,76-7,77 (m, 1H, H₇); 9,68 (s, 1H, NH).

Beispiel 15**5** *N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-cyan-2-indolylcarbamid*

Synthese analog zu Beispiel 7.

Ausbeute: 102 mg (59 %)

- 10 Smp.: 174°C. MS m/z 470(M⁺). IR (NaCl): 3215; 2926; 2821; 1634; 1570; 1506; 1239; 1034; 734. ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,69-1,82 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,51 (t, J=6,9 Hz, 2H, CH₂N); 2,66 (m, 4H, pip); 3,06 (m, 4H, pip); 3,58-3,63 (m, 2H, CH₂NCO); 6,85 (brt, J= 5,5 Hz, 1H, NHCO); 6,88-6,91 (m, 2H, Phenyl, H₃); 7,09-7,17 (m, 2H, Phenyl); 7,35 (dd, J=1,4 Hz, J=8,2 Hz, 1H, H₅); 7,70 (d, J=8,5 Hz, H₄); 7,84 (s, 1H, H₇);
15 10,65 (s, 1 H, NH).

Beispiel 16*N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-ferrocenylcarbamid*

- 20 Synthese analog zu Beispiel 7.

Ausbeute: 125 mg (71%)

- MS m/z 475 (M⁺). IR (NaCl): 3318, 2939, 2816, 1630, 1543, 1500, 1241, 1027, 748. ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,66-1,69 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,57 (t, J=6,7 Hz, 2H, CH₂N); 2,77 (m, 4H, pip); 3,16 (m, 4H, pip); 3,39-3,44 (m, 2H, CH₂NCO); 3,86 (s, 3H, OCH₃); 4,17-4,21 (m, 3H, Ferr); 4,32-4,33 (m, 2H, Ferr); 4,68-4,69 (m, 2H, Ferr); 6,02 (brt, J=5,3 Hz, 1H, NH); 6,8 5-6,94 (m, 3H, Phenyl); 6,99-7,03 (m, 1H, Phenyl). ¹³C-NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 170,3; 152,2; 140,9; 123,1; 120,9; 118,3; 111,2; 77,2; 76,3; 70,3; 69,7; 68,1; 57,9; 55,3; 53,4; 50,1; 39,2; 27,7; 23,8.

30

Beispiel 17*N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-ferrocenylcarbamid*

Synthese analog zu Beispiel 7.

- 35 Ausbeute: 85 mg (69 %)

MS m/z 514 (M⁺). ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,63-1,66 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,48

(t, J=6,9 Hz, 2H, CH₂N); 2,65 (m, 4H, pip); 3,08 (m, 4H, pip); 3,39-3,44 (m, 2H, CH₂NCO); 4,17-4,21 (m, 3H, Ferr); 4,33-4,34 (m, 2H, Ferr); 4,64-4,65 (m, 2H, Ferr); 5,38 (brt, J=5,1 Hz, 1H, NH); 6,92-6,98 (m, 1H, Phenyl); 7,11-7,17 (m, 2H, Phenyl).

5 Beispiel 18

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-cyan-2-benzo[b]thiophenylcarbamid

0,012 mmol (94 mg) HATU und 0,012 mmol (25 mg) der 5-Cyano-2-benzo[b]thiophencarbonsäure (Bridges, A. J. *Tetr. Lett.* **1992**, 7499-7502) werden bei 0°C in 1 ml DMF und 4 ml CH₂Cl₂ gelöst und 0,024 mmol (0,06 ml) DIEA zugegeben.
10 Anschließend wird 0,013 mmol (34 mg) 4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylamin in CH₂Cl₂ gelöst und bei 0°C zu der Reaktionslösung zugetropft. Nach 2 Stunden wird der Reaktionsansatz in CHCl₃ aufgenommen und mit NaHCO₃-Lösung sowie Wasser gewaschen. Nach Trocknung mit MgSO₄ wird das Lösungsmittel abgedampft und durch
15 Flashchromatographie (SiO₂; Methylenchlorid-Methanol: 98-2) gereinigt.
Ausbeute: 60 mg (91%)

Smp.: 147°C. MS m/z 448 (M⁺). IR (KBr): 3336; 2929; 2816; 2225; 1635; 1500; 1240; 1028; 750. ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,73-1,77 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,59 (t, J=6,4 Hz, 2H, CH₂N); 2,78 (m, 4H, pip); 3,14 (m, 4H, pip); 3,49-3,53 (m, 2H, CH₂NCO), 3,85 (s, 3H, OCH₃); 6,84-6,92 (m, 5H, Phenyl, NH); 6,99-7,04 (m, 1H, Phenyl); 7,60 (dd, J=1,4 Hz, J=8,5 Hz, 1H, H₈); 7,88 (s, 1H, H₃); 7,95 (d, J=8,5 Hz, 1H, H₇); 8,12 (d, J=1,1 Hz, 1H, H₄).
20 ¹³C-NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 170,3; 152,2; 140,9; 123,1; 120,9; 118,3; 111,2; 77,2; 76,3; 70,3; 69,7; 68,1; 57,9; 55,3; 53,4; 50,1; 39,2; 27,7; 23,8.
25 C H N (%) C₂₄H₂₅Cl₂N₅O·1H₂O;
Ber.: C 64,35 H 6,48 N 12,01 S 6,87; Gef.: C 64,59 H 6,13 N 11,77 S 6,44.

Beispiel 19

N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-cyan-2-benzo[b]thiophenylcarbamid

30 Synthese analog zu Beispiel 18.
Ausbeute: 57 mg (96%)

Smp.: 190°C. MS m/z 487 (M⁺). IR (KBr): 3319; 2929; 2819; 2227; 1633; 1560; 1448; 1242; 1045; 755. ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.65-1.76 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.49 (t, J=6.7 Hz, 2H, CH₂N); 2.65 (m, 4H, pip); 3.04 (m, 4H, pip); 3.49-3.55 (m, 2H, CH₂NCO); 6.78 (br. t., J=5.0 Hz, 1H, NH); 6.85 (dd J=1.8 Hz, J=7.8 Hz, 1H, Phenyl); 7.09-7.17 (m,

2H, Phenyl); 7.62 (dd, J=1.4 Hz, J=8.5 Hz, 1H, H₆); 7.77 (s, 1H, H₃); 7.95 (d, J=8.2 Hz, H₇); 8.13 (d, J=1.4 Hz, 1H, H₄). ¹³C-NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 161,4; 151,1; 144,5; 142,0; 138,8; 134,1; 129,4; 127,9; 127,5; 127,4; 124,7; 123,9; 123,8; 118,9; 118,4; 108,9; 57,9; 53,3; 51,2; 40,2; 27,4; 24,3.

5 C H N (%) C₂₀H₂₆Cl₂N₄O S · 1,46 H₂O

Ber.: C 56,11 H 5,28 N 10,90; Gef.: C 56,51 H 5,06 N 10,45.

Beispiel 20

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-cyan-2-benzo[b]thiophenylcarbamid

10

Synthese analog zu Beispiel 18.

Ausbeute: 30 mg (43%)

Smp.: 124°C. MS m/z 448 (M⁺). IR (KBr): 3290; 2937; 2816; 2225; 1619; 1543; 1500;
15 1242; 1026; 751. ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,72-1,90 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,90 (t, J=7,3 Hz, 2H, CH₂N); 3,15 (m, 4H, pip); 3,31 (m, 4H, pip); 3,50-3,56 (m, 2H, CH₂NCO), 3,82 (s, 3H, OCH₃); 6,84- 6,92 (m, 3 H, Phenyl); 7,01-7,07 (m, 1H, Phenyl); 7,13 (br,t,, J=5,7, 1H, NH); 7,53 (dd, J=1,4 Hz, J=8,2 Hz, 1H, H₅); 7,84 (d, J=7,8 Hz, 1H, H₄); 7,84 (s, 1H, H₃); 8,10-8,11 (m, 1H, H₇). ¹³C-NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 161,5; 152,3; 141,9;
20 141,0; 140,4; 127,5; 127,4; 125,6; 124,2; 123,1; 120,9; 118,8; 118,1; 111,3; 109,5; 77,2; 76,3; 70,3; 69,7; 68,1; 57,9; 55,3; 53,4; 50,4; 40,1; 27,3; 24,2.

Beispiel 21

N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-cyan-2-benzo[b]thiophenylcarbamid

25

Synthese analog zu Beispiel 18.

Ausbeute: 26 mg (43%)

Smp.: 137°C. MS m/z 486 (M⁺). IR (KBr): 3335; 2933; 2821; 2226; 1638; 1544; 1448;
30 1242; 1044; 735. ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,67-1,74 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,49 (t, J=6,4 Hz, 2H, CH₂N); 2,65 (m, 4H, pip); 3,04 (m, 4H, pip); 3,49-3,54 (m, 2H, CH₂NCO); 6,75 (br,t, J= 4,1 Hz, 1H, NH); 6,84 (dd, J=1,8 Hz, 7,8 Hz, 1H, Phenyl); 7,08-7,17 (m, 2H, Phenyl); 7,60-7,62 (m, 1H, H₅); 7,78 (s, 1H, H₃); 7,88-7,90 (m, 1H, H₄); 8,19 (br, s, 1H, H₇). ¹³C-NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 161,4; 151,1; 143,6; 141,8; 140,3; 134,1; 127,5; 127,4;
35 125,2; 124,7; 124,2; 118,7; 118,4; 109,5; 109,5; 58,0; 53,3; 51,3; 51,2; 40,3; 27,4; 24,3.

C H N (%) C₂₄H₂₅Cl₂N₅O · H₂O;

Ber.: C 59,02; H 5,57; N 14,34. Gef.: C 58,76; H 5,30; N 14,19.

Beispiel 22

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-brom-2-benzo[b]thiophenylcarbamid

5 Synthese analog zu Beispiel 7.

Ausbeute: 73 mg (58%)

Smp.: 156°C. MS m/z 502 (M⁺). IR (KBr): 3316; 2934; 2821; 1633; 1558; 1500; 1242;
1026; 750. ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,69-1,72 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,57 (t, J=6,5
10 Hz, 2H, CH₂N); 2,77 (m, 4H, pip); 3,12 (m, 4H, pip); 3,49-3,51 (m, 2H, CH₂NCO); 3,85 (s, 3
H, OCH₃); 6,83-6,91 (m, 4H, Phenyl); 7,01-7,06 (m, 1H, Phenyl); 7,15 (brt, J=4,9 Hz, 1H,
NH); 7,42 (dd, J=8,5 Hz, J=1,8 Hz, 1H, H₆); 7,60 (d, J=8,5 Hz, 1H, H₇); 7,73 (s, 1H, H₃);
7,86 (d, J=1,7 Hz, 1H, H₄). ¹³C-NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 170,3; 152,2; 140,9; 123,1;
120,9; 118,3; 111,2; 77,2; 76,3; 70,3; 69,7; 68,1; 57,9; 55,3; 53,4; 50,1; 39,2; 27,7; 23,8,
15 CHN : C₂₄H₂₈BrN₃O₂S (%): Ber.: C 57,37 H 5,62 N 8,36 Gef.: C 65,98 H 7,30 N 14,87.

Beispiel 23

N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-brom-2-benzo[b]thiophenylcarbamid

20

Synthese analog zu Beispiel 7.

Ausbeute: 78 mg (60%)

Smp.: 178°C. MS m/z 541 (M⁺). IR (KBr;): 3316; 2929; 2821; 1631; 1560; 1242; 1068;
25 756. ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,63-1,69 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,48 (t, J=6,7 Hz,
2H, CH₂N); 2,64 (m, 4H, pip); 3,04 (m, 4H, pip); 3,48-3,53 (m, 2H, CH₂NCO); 6,71 (br, t.,
J= 5,1 Hz, 1H, NH); 6,83-6,86 (m, 1H, Phenyl); 7,09-7,17 (m, 2H, Phenyl); 7,51 (dd, J=1,8
Hz, J=8,5 Hz, 1H, H₆); 7,67 (s, 1H, H₃); 7,72 (d, J=8,5 Hz, 1H, H₇); 7,95 (d, J=1,8 Hz, 1H,
H₄). ¹³C-NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 161,9; 160,8; 140,7; 140,6; 139,2; 134,1; 129,3;
30 127,4; 127,3; 124,6; 124,1; 123,8; 118,9; 118,5; 57,9; 55,3; 51,2; 40,2; 27,5; 24,4.
C H N (%): C₂₃H₂₄BrCl₂N₃OS·0,25H₂O;
Ber.: C 50,61 H 4,52 N 7,70 S 5,87; Gef.: C 50,61 H 4,49 N 7,64 S 5,87.

35 **Beispiel 24**

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-indolylcarbamid

Synthese analog zu Beispiel 7.

Ausbeute: 89 mg (55%)

MS m/z 406 (M⁺). IR (NaCl): 3251; 3055; 2935; 2809; 1639; 1549; 1241; 1016; 746. ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,67-1,74 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,48 (t, J=6,7 Hz, 2H, CH₂N); 2,67 (m, 4H, pip); 3,11 (m, 4H, pip); 3,51-3,56 (m, 2H, CH₂NCO); 3,85 (s, 1H, OCH₃); 6,59 (br, t, J= 4,9 Hz, 1H, NHCO); 6,83-6,94 (m, 3H, Phenyl); 6,97-7,02 (m, 1H, Phenyl); 7,11-7,15 (m, 1H, H₅); 7,25 (s, 1H, H₃); 7,29 (dd, J=1,1 Hz, J=7,1 Hz, 1H, H₆); 7,43 (d, J=8,9 Hz, 1H, H₇); 7,63 (d, J=8,9 Hz, 1H, H₄); 9,50 (s, 1H).

Beispiel 25

N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-cyan-2-indolylcarbamid

Synthese analog zu Beispiel 7.

Ausbeute: 102 mg (59%)

Smp.: 96°C. MS m/z 470 (M⁺). IR (KBr): 3315; 2926; 2821; 2218, 1634; 1570; 1506; 1239; 1043; 734. ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,69-1,82 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,51 (t, J=6,9 Hz, 2H, CH₂N); 2,66 (m, 4H, pip); 3,06 (m, 4H, pip); 3,58-3,63 (m, 2H, CH₂NCO); 6,85 (br, t, J=5,5 Hz, 1H, NHCO); 6,88-6,91 (m, 2H, Phenyl, H₃); 7,09-7,17 (m, 2H, Phenyl); 7,35 (dd, J=1,4 Hz, J=8,2 Hz, 1H, H₅); 7,70 (d, J=8,5 Hz, H₄); 7,84 (s, 1H, H₇); 10,65 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 161,2; 151,1; 135,2; 134,3; 134,0; 130,5; 127,5; 127,4; 124,6; 123,1; 122,8; 120,1; 118,5; 117,2; 106,9; 102,0; 58,7; 53,3; 51,2; 41,1; 39,9; 24,4.

C H N (%): C₂₄H₂₅Cl₂N₅O·H₂O;

Ber.: C 59,02; H 5,57; N 14,34. Gef.: C 58,76; H 5,30; N 14,19.

BIOLOGISCHE AKTIVITÄT

Die biologischen Aktivitäten der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in Radioligandbindungsuntersuchungen ermittelt. Alle Radioligandexperimente wurden nach von uns beschriebenen Methoden durchgeführt (Hübner, H. et al. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 756-762). Für die Messung der Affinitäten zu den Rezeptoren der D2-Familie kamen Membranhomogenate von chinesischen Hamster-Ovarialzellen (CHO-Zellen) zum Einsatz, die jeweils den humanen D2long-, den humanen D2short- (Hayes, G. et al. *Mol.*

Endocrinol. 1992, 6, 920-926), den humanen D3- (Sokoloff, P. et al. *Eur. J. Pharmacol.* 1992, 225, 331-337) oder den humanen D4.4-Rezeptorsubtyp (Asghari, V. *J. Neurochem.* 1995, 65, 1157-1165) stabil exprimierten. Prinzipiell erfolgten die Bindungsassays durch Inkubation der Rezeptorhomogenate mit dem Radioligand [³H]Spiperon und der zu untersuchenden Verbindung in verschiedenen Konzentrationen. Die Ermittlung der Affinitäten zum D1-Rezeptor erfolgte mit nativen Membranhomogenaten, gewonnen aus dem Striatum des Schweines, und dem D1-selektiven Radioliganden [³H]SCH 23390.

Zur Bestimmung der Bindungsstärken der Verbindungen zu den Serotonin-Rezeptorsubtypen 5-HT1A und 5-HT2 wurden Cortex-Membranpräparationen des Schweines mit den Radioliganden [³H]8-OH-DPAT (für 5-HT1A) oder [³H]Ketanserin (5-HT2) und den Verbindungen inkubiert. Hinweise auf eine gleichzeitige Bindung der Verbindungen an den serotonergen 5-HT2-Rezeptor und an den adrenergen Rezeptorsubtyp α 1 bei der Markierung mit dem Radioliganden [³H]Ketanserin wurden in einem Parallelexperiment bei selektiver Blockade des α 1-Rezeptors durch Prazosin bestätigt. Somit repräsentieren Ki-Werte, die in Anwesenheit von 10 μ M Prazosin ermittelt wurden, die alleinige Bindung an den 5-HT2-Rezeptor. Ergänzend wurde die Affinität zu α 1-Rezeptoren des Schweines in einem separaten Experiment mit dem α 1-selektiven Radioliganden [³H]Prazosin bestimmt.

Die Ergebnisse der Rezeptorbindungsuntersuchungen an den Dopaminrezeptorsubtypen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Alle im Bindungsassay untersuchten Verbindungen zeigten dabei gute bis sehr gute Affinitäten zu den Dopaminrezeptoren mit einer klaren Bindungspräferenz zu den Subtypen der D2-Familie. Unabhängig von der Partialstruktur ist dabei immer eine deutliche Selektivität zum D3-Rezeptor zu erkennen. Höchste D3-Affinität kann erreicht werden, wenn als Heteroarenkomponente Benzo[b]thiophen oder Indol eingesetzt wird. So weisen die Verbindungen der Beispiele 1, 2, 10 bis 13 sowie 19 bis 22 hervorragende Ki-Werte zwischen 0,23 und 0,57 nM auf.

Das Substitutionsmuster der Arylpiperazinylkompente beeinflusst vor allem die Ausprägung der Selektivität der D3-Affinität gegenüber den anderen Rezeptorsubtypen. Die 2,3-dichlorphenylsubstituierten Verbindungen (Beispiele 2, 6 und 10) zeigen mit Selektionskoeffizienten von über 1000 eine bisher noch nicht beschriebene D3-Selektivität bei gleichzeitiger subnanomolarer Affinität. Interessanterweise sind die Ferrocenylderivate der Beispiele 16 und 17 durch eine hohe D4-Affinität charakterisiert, wobei Beispiel 17 mit

Ki-Werten von 0,47 nM für den D3-Rezeptor und 0,63 nM für den D4-Rezeptor ein sehr außergewöhnliches Rezeptorbindungsprofil aufweist.

- 5 Untersuchungen zur Bestimmung der intrinsischen Aktivität der Beispiolverbindungen wurden in einem Mitogeneseassay in Anlehnung an die Literatur (Hübner, H. et al. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 4563-4569; Löber, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12.17, 2377-2380) durchgeführt. Dabei zeigte sich exemplarisch für die Verbindung aus Beispiel 1 für den D3-Rezeptor eine partialagonistische Aktivität von 49 % der maximalen
- 10 Rezeptorstimulation, die durch den vollen Agonisten Quinpirol als Referenzverbindung ausgelöst werden kann. Kurvenberechnung dieser Konzentrations-Wirkungs-Untersuchung ergab dabei einen EC_{50} -Wert von 0,38 nM.

Tabelle 1: Bindungsdaten und Selektivitätsmuster der Verbindungen von Formel (I) bis (IV) für die Dopamin-Rezeptoren pD1, hD2long, hD2short, hD3 und hD4.4

Verbindung	Ki-Werte in [nM] ^a					D3-Selektivität		
	D1	D2long	D2short	D3	D4.4	D2long/D3	D2short/D3	D4.4/D3
Beispiel 1	670	87	52	0,23	15	380	230	65
Beispiel 2	8800	3300	2600	0,5	340	6600	5200	680
Beispiel 3	1100	110	84	1,1	30	100	76	27
Beispiel 4	2900	320	80	1,2	93	270	67	78
Beispiel 5	590	96	61	0,69	17	140	88	25
Beispiel 6	21000	10000	4800	3,4	3100	2900	1400	910
Beispiel 7	1400	130	89	4,2	57	31	21	14
Beispiel 8	380	63	39	0,72	35	88	54	49
Beispiel 9	1400	91	48	0,55	150	170	87	270
Beispiel 10	11000	3100	1600	0,56	1700	5500	2900	3000
Beispiel 11	920	140	99	0,57	24	250	180	44
Beispiel 12	390	110	44	0,24	16	460	180	67
Beispiel 13	460	160	100	0,25	40	640	400	160
Beispiel 14	4200	2300	770	0,73	600	3200	1100	820
Beispiel 15	17000	340	110	0,35	630	970	310	1800
Beispiel 16	1500	110	78	6,5	0,40	17	12	0,061
Beispiel 17	630	31	19	0,47	0,63	66	40	1,3
Beispiel 18	430	68	39	0,46	45	150	85	98
Beispiel 19	1700	410	310	0,25	650	1600	1200	2600
Beispiel 20	1100	210	130	0,33	37	640	390	110
Beispiel 21	1700	180	60	0,26	72	690	230	280
Beispiel 22	550	49	30	0,26	58	190	120	220
Beispiel 23	4700	1700	970	3,2	1700	1500	300	530
Beispiel 24	1200	200	160	0,70	40	290	230	57
Beispiel 25	1700	140	27	0,91	210	150	30	230

^a Durchschnittswerte aus 2-9 Einzelexperimenten durchgeführt als Triplikate

Die Untersuchung der Affinitäten zu den Serotoninrezeptorsubtypen 5-HT1A und 5-HT2 sowie zum adrenergen Rezeptor α 1 sind in Tabelle 2 beschrieben. Dabei ist unabhängig von den Partialstrukturen der Derivate eine bevorzugte Bindung an den 5-HT1A-Subtyp

im Vergleich zu 5-HT₂ zu erkennen. Die Verbindungen der Beispiele 1, 3, 7, 8 und 16 sind mit gemessenen K_i-Werten von 8 bis 19 nM durch eine hohe Affinität zum α ₁-Rezeptor charakterisiert.

- 5 Struktur-Wirkungs-Überlegungen zeigen für die Bindung an diese Rezeptoren eine deutliche Abhängigkeit vom Substitutionsmuster der Arylpiperazinylpartialstruktur. Wie bei den Dopaminrezeptoren geht bei den Derivaten mit 2,3-Dichlorphenylrest die Bindung zu den 5-HT- und zum α ₁-Rezeptor deutlich zurück, was zu einer Erweiterung des Selektivitätsspektrums gegenüber der D₃-Rezeptoraffinität dieser Verbindungen führt.

Tabelle 2: Bindungsdaten der Substanzen von Formel (I) bis (IV) für die Serotonin-Rezeptoren p5-HT1A, p5-HT2 sowie für den adrenergen Rezeptorsubtyp $\alpha 1$

Verbindungen	Ki-Werte in [nM] ^a			
	5-HT1A	5-HT2 ^b	$\alpha 1$ ^c	$\alpha 1$ ^d
Beispiel 1	41	350	15	6,4
Beispiel 2	360	2000	---	370
Beispiel 3	17	660	14	3,3
Beispiel 4	480	11000	---	160
Beispiel 5	68	140	---	5,3
Beispiel 6	2500	540	---	1300
Beispiel 7	37	390	8,2	11
Beispiel 8	69	420	15	3,5
Beispiel 9	130	730	---	100
Beispiel 10	610	1700	---	220
Beispiel 11	83	440	24	5,9
Beispiel 12	440	280	---	6,4
Beispiel 13	47	220	---	4,3
Beispiel 14	1600	690	---	500
Beispiel 15	390	320	---	2000
Beispiel 16	0,60	500	19	30
Beispiel 17	27	250	---	73
Beispiel 18	54	580	---	2,9
Beispiel 19	190	280	---	230
Beispiel 20	71	660	---	8,3
Beispiel 21	110	290	---	45
Beispiel 22	180	760	---	2,5
Beispiel 23	430	14000	---	320
Beispiel 24	32	420	11	7,3
Beispiel 25	190	220	---	220

^a Durchschnittswerte aus 2-6 Einzelexperimenten durchgeführt mit Triplikaten

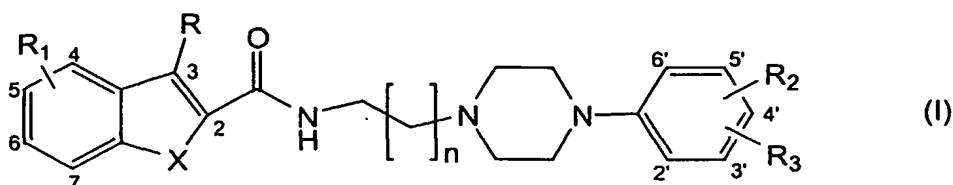
^b Ki-Wert bei gleichzeitiger Inkubation mit 10 μ M Prazosin

^c Ki-Wert abgeleitet von der hochaffinen Bindungsstelle bei Markierung mit [³H]Ketanserin

^d Ki-Wert aus dem Konkurrenzexperiment mit dem $\alpha 1$ -selektiven Radioliganden [³H]Prazosin

Patentansprüche

5 1. Verbindung der allgemeinen Formel (I)



worin gilt:

- 10 - $n = 1 - 4$ und
- $R =$ Wasserstoff, Alkyl oder Halogen und
- (a) $X = S$ oder O :
- (i) wenn R_1 Hydroxy, Alkyloxy, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Acyl,
15 Alkoxycarbonyl oder Cyano darstellt, sind R_2 und R_3 jeweils
 unabhängig voneinander ausgewählt aus Wasserstoff, Hydroxy,
 Alkyloxy, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Halogen, Trifluormethyl, Acyl,
 Alkoxycarbonyl und Cyano,
- (ii) wenn R_1 Wasserstoff, Alkyl, Halogen oder Trifluormethyl darstellt,
20 ist R_2 ausgewählt aus Hydroxy, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Acyl,
 Alkoxycarbonyl und Cyano und R_3 ist ausgewählt aus Wasserstoff,
 Hydroxy, Alkyloxy, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Halogen,
 Trifluormethyl, Acyl, Alkoxycarbonyl und Cyano,
- oder
- (b) $X = NH$:
- 25 R_1 ist ausgewählt aus Wasserstoff, Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkenyl,
 Alkynyl, Aryl, Trifluormethyl, Acyl, Alkoxycarbonyl, Halogen und Cyano und
 R_2 und R_3 sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus
 Wasserstoff, Hydroxy, Alkyloxy, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Halogen,
 Trifluormethyl, Acyl, Alkoxycarbonyl und Cyano, mit der Maßgabe, dass die
30 Verbindung nicht N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-
 indolylcarbamid ist,
- oder
- (c) $X = Te$:
- R_1 ist ausgewählt aus Wasserstoff, Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkenyl,

Alkynyl, Aryl, Halogen, Trifluormethyl, Acyl, Alkoxycarbonyl und Cyano und R_2 und R_3 sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus Wasserstoff, Hydroxy, Alkyloxy, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Halogen, Trifluormethyl, Acyl, Alkoxycarbonyl und Cyano,

5 worin die Gruppen Alkyl, Alkenyl, Alkynyl und Aryl unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind,
sowie pharmazeutisch akzeptable Salze dieser Verbindung.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin gilt:

10 - $n = 1 - 4$

und

- $X = \text{Te}$, wenn $R = \text{Wasserstoff}$, Alkyl oder Halogen und R_1 durch die Reste Wasserstoff, Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Halogen, Trifluormethyl, Acyl, Alkoxycarbonyl oder Cyano substituiert sind sowie R_2 und R_3
15 einzeln oder auch zusammen durch die Reste Wasserstoff, Hydroxy, Alkyloxy, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Halogen, Trifluormethyl, Acyl, Alkoxycarbonyl oder Cyano ersetzt sind,

oder

- $X = \text{S}$ oder O , wenn $R = \text{Wasserstoff}$, Alkyl oder Halogen und R_1 durch die Reste Hydroxy, Alkyloxy, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Acyl, Alkoxycarbonyl oder Cyano substituiert sind sowie R_2 und R_3 einzeln oder auch zusammen durch die Reste Wasserstoff, Hydroxy, Alkyloxy, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Halogen, Trifluormethyl, Acyl, Alkoxycarbonyl oder Cyano ersetzt sind,
20

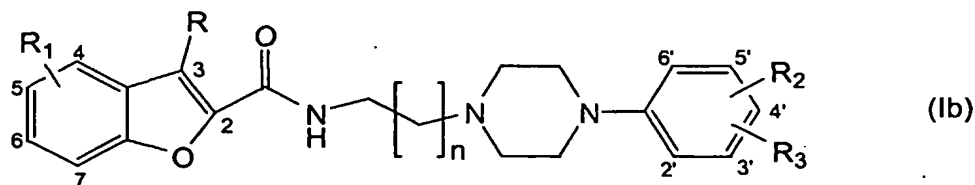
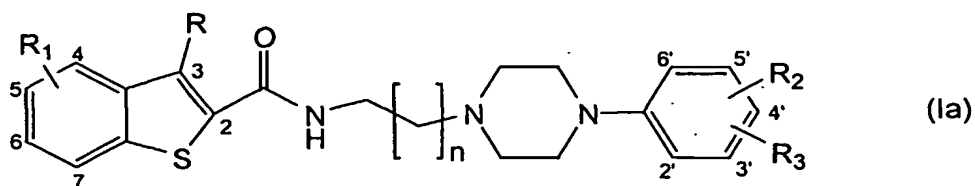
oder

- $X = \text{S}$ oder O , wenn $R = \text{Wasserstoff}$, Alkyl oder Halogen und R_1 durch die Reste Wasserstoff, Alkyl, Halogen oder Trifluormethyl substituiert sind sowie R_2 und R_3 einzeln oder auch zusammen durch die Reste Hydroxy, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Acyl, Alkoxycarbonyl oder Cyano ersetzt sind,
25

oder

- $X = \text{NH}$, wenn $R = \text{Wasserstoff}$, Alkyl oder Halogen und R_1 durch die Reste Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Trifluormethyl, Acyl, Alkoxycarbonyl oder Cyano substituiert sind, wobei Alkyl und Alkyloxy mindestens zwei Kohlenstoffatome enthalten muss, und R_2 und R_3 einzeln oder auch zusammen durch die Reste Wasserstoff, Hydroxy, Alkyloxy, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Halogen, Trifluormethyl, Acyl, Alkoxycarbonyl oder Cyano ersetzt sind und
30 Alkyloxy mindestens zwei Kohlenstoffatome umfasst.
35

3. Verbindung nach Anspruch 1 mit der allgemeinen Formel (Ia) oder (Ib)

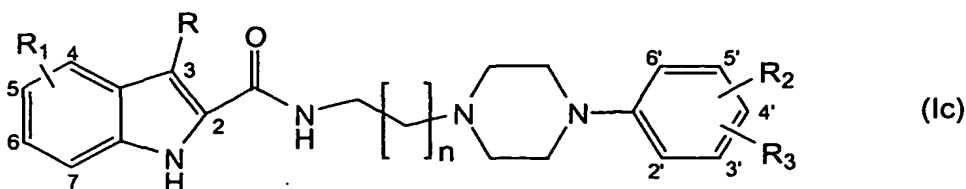


worin gilt:

- $n = 1 - 4$,
- $R =$ Wasserstoff, C1-C6-Alkyl oder Halogen,
- wenn R_1 Hydroxy, C1-C6-Alkyloxy, C2-C6-Alkenyl, C2-C6-Alkynyl, gegebenenfalls mit einer Methoxygruppe oder Halogen substituiertem Phenyl, C1-C6-Acyl, C1-C6-Alkoxycarbonyl oder Cyano darstellt, sind R_2 und R_3 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus Wasserstoff, Hydroxy, C1-C6-Alkyloxy, C1-C6-Alkyl, C2-C6-Alkenyl, C2-C6-Alkynyl, gegebenenfalls mit einer Methoxygruppe oder Halogen substituiertem Phenyl, Halogen, Trifluormethyl, C1-C6-Acyl, C1-C6-Alkoxycarbonyl und Cyano,
- wenn R_1 Wasserstoff, C1-C6-Alkyl, Halogen oder Trifluormethyl darstellt, ist R_2 ausgewählt aus Hydroxy, C2-C6-Alkenyl, C2-C6-Alkynyl, gegebenenfalls mit einer Methoxygruppe oder Halogen substituiertem Phenyl, C1-C6-Acyl, C1-C6-Alkoxycarbonyl und Cyano, und R_3 ist ausgewählt aus Wasserstoff, Hydroxy, C1-C6-Alkyl, C1-C6-Alkyloxy, C2-C6-Alkenyl, C2-C6-Alkynyl, gegebenenfalls mit einer Methoxygruppe oder Halogen substituiertem Phenyl, Halogen, Trifluormethyl, C1-C6-Acyl, C1-C6-Alkoxycarbonyl und Cyano,

worin die Gruppen C1-C6-Alkyl, C2-C6-Alkenyl und C2-C6-Alkynyl unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind, sowie pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

4. Verbindung nach Anspruch 1 mit der allgemeinen Formel (Ic)



worin gilt:

- $n = 1 - 4$,

5 - R = Wasserstoff, C1-C6-Alkyl oder Halogen,

- R_1 ist ausgewählt aus Wasserstoff, Hydroxy, C1-C6-Alkyl, C1-C6-Alkoxy, C2-C6-Alkenyl, C2-C6-Alkynyl, gegebenenfalls mit einer Methoxygruppe oder Halogen substituiertem Phenyl, Trifluormethyl, C1-C6-Acyl, C1-C6-Alkoxycarbonyl, Fluor, Chlor, Brom und Cyano,

10 - R_2 und R_3 sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus Wasserstoff, Hydroxy, C1-C6-Alkyl, C1-C6-Alkyloxy, C2-C6-Alkenyl, C2-C6-Alkynyl, gegebenenfalls mit einer Methoxygruppe oder Halogen substituiertem Phenyl, Halogen, Trifluormethyl, C1-C6-Acyl, C1-C6-Alkoxycarbonyl und Cyano,

15 worin die Gruppen C1-C6-Alkyl, C2-C6-Alkenyl und C2-C6-Alkynyl unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind,

sowie pharmazeutisch akzeptable Salze dieser Verbindung, mit der Maßgabe, dass die Verbindung nicht N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-indolylcarbamid ist.

5. Verbindung nach Anspruch 4, wobei gilt

20 (a) wenn R_1 Hydroxy, C2-C6-Alkenyl, C2-C6-Alkynyl, gegebenenfalls mit einer Methoxygruppe oder Halogen substituiertes Phenyl, Trifluormethyl, C1-C6-Acyl, C1-C6-Alkoxycarbonyl oder Cyano darstellt, sind R_2 und R_3 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus Wasserstoff, Hydroxy, C1-C6-Alkyl, C1-C6-Alkyloxy, C2-C6-Alkenyl, C2-C6-Alkynyl, gegebenenfalls mit einer Methoxygruppe oder Halogen substituiertem Phenyl, Halogen, Trifluormethyl, C1-C6-Acyl, C1-C6-Alkoxycarbonyl und Cyano,

und

25 (b) wenn R_1 Wasserstoff, C1-C6-Alkyl, C1-C6-Alkyloxy oder Halogen darstellt, ist R_2 ausgewählt aus Hydroxy, C2-C6-Alkenyl, C2-C6-Alkynyl, gegebenenfalls mit einer Methoxygruppe oder Halogen substituiertem Phenyl, C1-C6-Acyl, C1-C6-Alkoxycarbonyl und Cyano, und R_3 ist ausgewählt aus Wasserstoff, Hydroxy, C1-C6-Alkyl, C1-C6-Alkyloxy, C2-C6-Alkenyl, C2-C6-Alkynyl, gegebenenfalls mit einer Methoxygruppe oder

30

Halogen substituiertem Phenyl, Halogen, Trifluormethyl, C1-C6-Acyl, C1-C6-Alkoxycarbonyl und Cyano,

worin die Gruppen C1-C6-Alkyl, C2-C6-Alkenyl und C2-C6-Alkynyl unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind,

5 sowie pharmazeutisch akzeptable Salze dieser Verbindung.

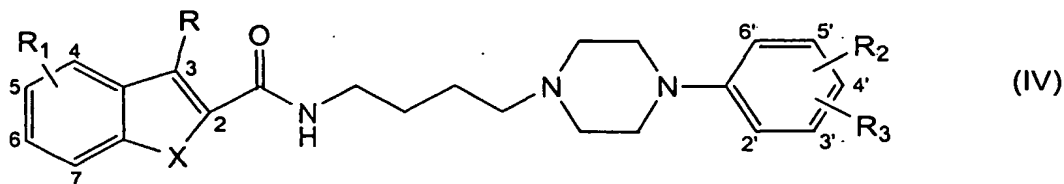
6. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei gilt:

- der Substituent R_1 befindet sich in Position 5 oder 6 des Heterocyclus und
 - die Substituenten R_2 und R_3 befinden sich in den Positionen 2 bzw. 3 oder in den
- 10 Positionen 2 bzw. 4 des Phenylrings, wobei für den Fall, dass einer der beiden Substituenten R_2 und R_3 ein Wasserstoffatom ist, sich der jeweils andere Substituent in Position 2 des Phenylrings befindet.

7. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei $n = 3$ ist.

15

8. Verbindung mit der allgemeinen Formel (IV)



20 worin gilt:

- $X = S, NH$ oder O ,
 - R ist ausgewählt aus Wasserstoff, C1-C6-Alkyl, Fluor, Chlor und Brom,
 - R_1 ist ausgewählt aus Wasserstoff, C1-C6-Alkoxy, C1-C6-Alkyl, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl und Cyano, wobei sich R_1 in der 5- oder 6-Stellung des
- 25 Heterocyclus befindet,
- R_2 und R_3 sind unabhängig voneinander ausgewählt aus Wasserstoff, C1-C6-Alkyloxy, C1-C6-Alkyl, Fluor, Chlor, Brom und Trifluormethyl, wobei sich R_2 und R_3 in den Positionen 2 bzw. 3 oder in den Positionen 2 bzw. 4 des Phenylrings befinden und wobei für den Fall, dass einer der beiden Substituenten R_2 und R_3
- 30 ein Wasserstoffatom ist, sich der jeweils andere Substituent in Position 2 des Phenylrings befindet,

worin die Gruppen C1-C6-Alkyl unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind,

sowie pharmazeutisch akzeptable Salze dieser Verbindung,

mit der Maßgabe, dass die Verbindung nicht N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-indolylcarbamid ist.

9. Verbindung nach Anspruch 8, wobei gilt:

- 5 - wenn X = NH, dann ist R₁ ausgewählt aus Wasserstoff, C1-C3 Alkyloxy, C1-C3 Alkyl, Fluor, Chlor, Brom und Cyano,
 und
 - wenn X = S oder O, dann ist R₁ ausgewählt aus Wasserstoff, C1-C3 Alkyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano und Trifluormethyl.

10

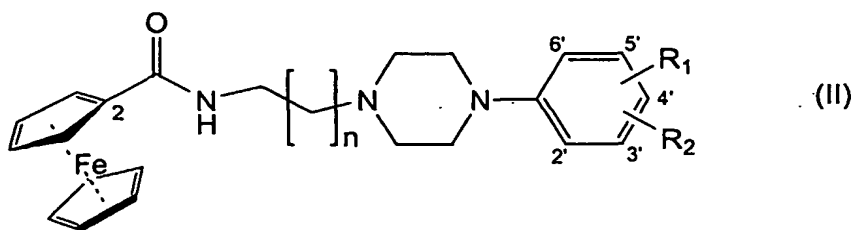
10. Verbindung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, ausgewählt aus:

- N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-cyan-2-benzo[b]thiophenylcarbamid,
N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-cyan-2-benzo[b]thiophenylcarbamid,
15 N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-cyan-2-benzo[b]thiophenylcarbamid,
 N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-cyan-2-benzo[b]thiophenylcarbamid,
 N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[b]thiophenylcarbamid,
 N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[b]thiophenylcarbamid,
 N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-brom-2-benzo[b]thiophenylcarbamid,
20 N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-brom-2-benzo[b]thiophenylcarbamid,
 N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-indolylcarbamid,
 N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-cyan-2-indolylcarbamid,
 N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-brom-2-indolylcarbamid,
 N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-cyan-2-indolylcarbamid,
25 N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-brom-2-indolylcarbamid,
 N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-cyan-2-indolylcarbamid,
 N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-cyan-2-indolylcarbamid,
 N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-cyan-2-benzo[b]furanylcarbamid,
 N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[b]furanylcarbamid,
30 N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[b]furanylcarbamid,
 N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-brom-benzo[b]furanylcarbamid,
 N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-brom-2-benzo[b]furanylcarbamid,
 N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[b]tellurophenylcarbamid und
 N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[b]tellurophenylcarbamid

35

sowie deren pharmazeutisch akzeptable Salze.

11. Verbindung der allgemeinen Formel (II)



5 wobei

$n = 1 - 4$ sowie R_1 und R_2 einzeln oder auch zusammen für die Reste Wasserstoff, Hydroxy, Alkyloxy, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Halogen, Trifluormethyl, Acyl, Alkoxy-carbonyl oder Cyano stehen.

10

12. Verbindung nach Anspruch 11, wobei R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Hydroxy, C1-C6-Alkyloxy, C1-C6-Alkyl, C2-C6-Alkenyl, C2-6-Alkynyl, Aryl, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, C1-C6-Acyl, C1-C6-Alkoxy-carbonyl und Cyano, worin die Gruppen C1-C6-Alkyl, C2-C6-Alkenyl, C2-C6-Alkynyl und Aryl

15 unabhängig voneinander gegebenenfalls zusätzlich substituiert sind.

13. Verbindung nach Anspruch 12, ausgewählt aus:

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-ferrocenylcarbamid und

20 N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-ferrocenylcarbamid.

14. Arzneimittel, das eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche enthält.

25 15. Arzneimittel nach Anspruch 14, das zusätzlich L-Dopa zur gleichzeitigen oder zeitlich aufeinanderfolgenden Verabreichung an den Patienten enthält.

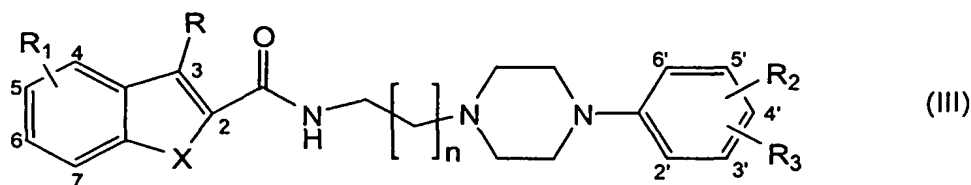
16. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie oder Prophylaxe von Kokain-, Alkohol-, Opiat- und

30 Nikotinsucht; neurodegenerativen Störungen, insbesondere Morbus Parkinson; sexueller Dysfunktion; Depression oder Schizophrenie.

17. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie oder Prophylaxe von Hyperprolaktinämie, Hyperprolaktinom, Glaucoma, kognitiven Störungen, Restless Leg-Syndrom, Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), Parkinson-assoziierten Bewegungsstörungen, L-Dopa-induzierten Störungen, Segawa-Syndrom, tardiven Bewegungsstörungen und zum

18. Verwendung nach Anspruch 17, wobei das Arzneimittel zur Therapie oder Prophylaxe von Segawa-Syndrom, spontaner Parkinson-assoziiierter Dyskinesie oder Dystonie oder tardiver oder L-Dopa-induzierter Dyskinesie oder Dystonie vorgesehen ist.

19. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)



worin gilt:

n = 1 - 4 sowie X = S, O oder NH, wenn R = Wasserstoff, Alkyl oder Halogen und R₁ durch die Reste Wasserstoff, Alkyl, Halogen, Trifluormethyl substituiert sind sowie R₂ und R₃ einzeln oder auch zusammen durch die Reste Wasserstoff, Hydroxy, Alkyloxy, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Halogen, Trifluormethyl, Acyl, Alkoxycarbonyl oder Cyano ersetzt sind,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie oder Prophylaxe von Kokain-, Alkohol-, Opiat- und Nikotinsucht; neurodegenerativen Störungen, insbesondere Morbus Parkinson; oder sexueller Dysfunktion.

20. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 19 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie oder Prophylaxe von Depressionen oder Schizophrenie.

21. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 19 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie oder Prophylaxe von Hyperprolaktinämie, Hyperprolaktinom, Glaucoma, kognitiven Störungen, Restless Leg-Syndrom, Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), Parkinson-assoziierten Bewegungsstörungen, L-Dopa-induzierten Störungen, Segawa-Syndrom, tardiven Dyskinesien oder zum Medikamenten-unterstützten Abstillen

nach Schwangerschaften.

22. Verwendung nach Anspruch 21, wobei das Arzneimittel zur Therapie oder Prophylaxe von Segawa-Syndrom, spontaner Parkinson-assoziiierter Dyskinesie oder Dystonie oder tardiver oder L-Dopa-induzierter Dyskinesie oder Dystonie vorgesehen ist.

23. Verwendung nach einem der Ansprüche 19 bis 22 wobei

- R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C1-C6-Alkyl, Fluor, Chlor und Brom,
- R₁ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C1-C6-Alkoxy, C1-C6-Alkyl, Fluor, Chlor, Brom und Trifluormethyl, und
- R₂ und R₃ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, C1-C6-Alkoxy, C1-C6-Alkyl, Fluor, Chlor, Brom und Trifluormethyl,

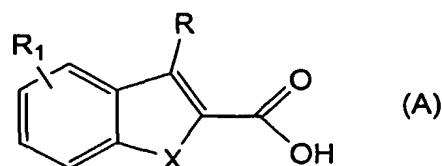
worin die Gruppen C1-C6-Alkyl unabhängig voneinander gegebenenfalls zusätzlich substituiert sind.

24. Verwendung nach einem der Ansprüche 19 bis 23, wobei gilt:

- der Substituent R₁ befindet sich in 5- oder 6-Stellung des Heterocyclus,
- die Substituenten R₂ und R₃ befinden sich in den Positionen 2 bzw. 3 oder in den Positionen 2 bzw. 4 des Phenylrings, wobei für den Fall, dass einer der beiden Substituenten R₂ und R₃ ein Wasserstoffatom ist, sich der jeweils andere Substituent in Position 2 des Phenylrings befindet.

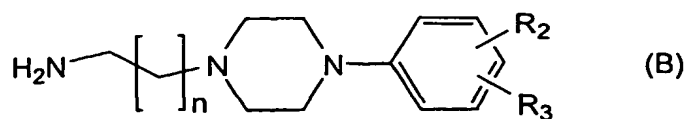
25. Verwendung nach einem der Ansprüche 19 bis 24, wobei die Verbindung N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-indolylcarbamid ist.

26. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), (III) oder (IV) wie oben definiert, umfassend das Umsetzen einer Verbindung der allgemeinen Formel (A) in aktivierter Form, insbesondere in Form des Carbonsäurehalogenids:



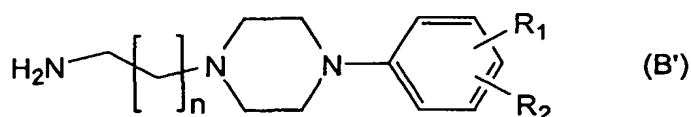
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (B):

-44-



worin n , R , R_1 , R_2 und R_3 wie für die allgemeinen Formeln (I), (III) und (IV) definiert sind.

- 5 27. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (II) wie oben definiert, umfassend das Umsetzen von Ferrocen-2-carbonsäure in aktivierter Form mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (B'):



10

worin n , R_1 und R_2 wie in Formel (II) definiert sind.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/07060

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/496 A61P25/00 C07D333/70 C07D307/85 C07D345/00
C07D209/42 C07F17/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	BETTINETTI, L. ET AL.: "Interactive SAR studies: rational discovery of super-potent and highly selective dopamine D3 receptor antagonists and partial agonists" J. MED. CHEM., vol. 45, no. 21, 6 September 2002 (2002-09-06), pages 4594-4597, XP002256409 Beispiele 3a-3f --- -/--	1-10, 14-26

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 October 2003

Date of mailing of the international search report

22/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Johnson, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/07060

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	LEOPOLDO, M. ET AL.: "Structure-affinity relationship study on N-'4-(4-aryl piperazin-1-yl)butyl!arylcarboxamides as potent and selective dopamine D3 receptor ligands" J. MED. CHEM., vol. 45, no. 26, 22 November 2002 (2002-11-22), pages 5727-5735, XP002256410 examples 36, 37, 40, 41	1-10, 14-26
P, X	WO 03 028728 A (ACS TIBOR ;BIELIK ATTILA (HU); KISS BELA (HU); BORZA ISTVAN (HU);) 10 April 2003 (2003-04-10) claims 1,10	1-10, 14-26
X	US 3 646 047 A (BRABANDER HERBERT JOSEPH ET AL) 29 February 1972 (1972-02-29) column 1, line 33 - line 60	1-10, 14-26
X	EP 0 496 692 A (ESPANOLA PROD QUIMICOS) 29 July 1992 (1992-07-29) claims 1,2	1-10, 14-26
X	EP 0 343 961 A (AMERICAN HOME PROD) 29 November 1989 (1989-11-29) claims 1,5	1-10, 14-26
X	US 6 090 807 A (RENDENBACH-MUELLER BEATRICE ET AL) 18 July 2000 (2000-07-18) column 1, line 56 -column 2, line 59	1-10, 14-26

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see supplemental sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely

1. Claims 1-10, 14-18 (in part), 19-26
fused heteroaryl derivatives of Formulas (I), (III) and (IV) as well as use and preparation thereof.
2. Claims 11-13, 14-18 (in part), 27
ferrocenyl derivatives of Formula (II) as well as use and preparation thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/07060

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03028728	A	10-04-2003	HU 0103987 A2 WO 03028728 A1	28-05-2003 10-04-2003
US 3646047	A	29-02-1972	US 3734915 A	22-05-1973
EP 0496692	A	29-07-1992	ES 2027898 A6 EP 0496692 A1 JP 4321677 A PT 97510 A	16-06-1992 29-07-1992 11-11-1992 31-01-1992
EP 0343961	A	29-11-1989	AT 132862 T AU 628341 B2 AU 3502589 A CA 1340113 C DE 68925385 D1 DE 68925385 T2 DK 249989 A EP 0343961 A2 ES 2081302 T3 FI 892424 A ,B, GB 2218988 A ,B GR 3019217 T3 HU 53095 A2 IE 64151 B1 IL 90279 A JP 2015059 A JP 2711284 B2 KR 128345 B1 NZ 229225 A PT 90633 A ,B US 5482940 A US 5380725 A US 5010078 A US 5106849 A US 5278160 A US 5254552 A ZA 8903836 A	15-01-1996 17-09-1992 30-11-1989 03-11-1998 22-02-1996 15-05-1996 25-11-1989 29-11-1989 01-03-1996 25-11-1989 29-11-1989 30-06-1996 28-09-1990 12-07-1995 30-03-1995 18-01-1990 10-02-1998 03-04-1998 21-12-1990 30-11-1989 09-01-1996 10-01-1995 23-04-1991 21-04-1992 11-01-1994 19-10-1993 30-01-1991
US 6090807	A	18-07-2000	DE 4425146 A1 AT 236629 T AU 704839 B2 AU 3111495 A BG 63487 B1 BG 101112 A BR 9508296 A CA 2195242 A1 CN 1152870 A CZ 9700096 A3 DE 59510635 D1 DK 771197 T3 WO 9602246 A1 EP 0771197 A1 FI 970148 A HU 77608 A2 JP 10502658 T NO 970163 A NZ 290388 A SI 9520084 A	18-01-1996 15-04-2003 06-05-1999 16-02-1996 29-03-2002 30-04-1998 19-05-1998 01-02-1996 25-06-1997 13-08-1997 15-05-2003 23-06-2003 01-02-1996 07-05-1997 14-01-1997 29-06-1998 10-03-1998 14-03-1997 27-04-2001 31-08-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/07060

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/496 A61P25/00 C07D333/70 C07D307/85 C07D345/00 C07D209/42 C07F17/02		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61K A61P C07F		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	BETTINETTI, L. ET AL.: "Interactive SAR studies: rational discovery of super-potent and highly selective dopamine D3 receptor antagonists and partial agonists" J. MED. CHEM., Bd. 45, Nr. 21, 6. September 2002 (2002-09-06), Seiten 4594-4597, XP002256409 Beispiele 3a-3f --- -/--	1-10, 14-26
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 8. Oktober 2003		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 22/10/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Johnson, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	LEOPOLDO, M. ET AL.: "Structure-affinity relationship study on N-'4-(4-arylpiperazin-1-yl)butylarylcaboxamides as potent and selective dopamine D3 receptor ligands" J. MED. CHEM., Bd. 45, Nr. 26, 22. November 2002 (2002-11-22), Seiten 5727-5735, XP002256410 Beispiele 36, 37, 40, 41 ----	1-10, 14-26
P,X	WO 03 028728 A (ACS TIBOR ;BIELIK ATTILA (HU); KISS BELA (HU); BORZA ISTVAN (HU);) 10. April 2003 (2003-04-10) Ansprüche 1,10 ----	1-10, 14-26
X	US 3 646 047 A (BRABANDER HERBERT JOSEPH ET AL) 29. Februar 1972 (1972-02-29) Spalte 1, Zeile 33 - Zeile 60 ----	1-10, 14-26
X	EP 0 496 692 A (ESPANOLA PROD QUIMICOS) 29. Juli 1992 (1992-07-29) Ansprüche 1,2 ----	1-10, 14-26
X	EP 0 343 961 A (AMERICAN HOME PROD) 29. November 1989 (1989-11-29) Ansprüche 1,5 ----	1-10, 14-26
X	US 6 090 807 A (RENDENBACH-MUELLER BEATRICE ET AL) 18. Juli 2000 (2000-07-18) Spalte 1, Zeile 56 -Spalte 2, Zeile 59 -----	1-10, 14-26

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/07060

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☒ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-10, 14-18 (teil), 19-26

Fusionierte Heteroaryl-Derivate der Formel (I), (III) und (IV) sowie deren Verwendung und Herstellung

2. Ansprüche: 11-13, 14-18 (teil), 27

Ferrocenyl-Derivate der Formel (II) sowie deren Verwendung und Herstellung

INTERNATIONALER RESEARCHBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Kennzeichen

PCT/EP 03/07060

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03028728	A	10-04-2003	HU 0103987 A2 WO 03028728 A1	28-05-2003 10-04-2003
US 3646047	A	29-02-1972	US 3734915 A	22-05-1973
EP 0496692	A	29-07-1992	ES 2027898 A6 EP 0496692 A1 JP 4321677 A PT 97510 A	16-06-1992 29-07-1992 11-11-1992 31-01-1992
EP 0343961	A	29-11-1989	AT 132862 T AU 628341 B2 AU 3502589 A CA 1340113 C DE 68925385 D1 DE 68925385 T2 DK 249989 A EP 0343961 A2 ES 2081302 T3 FI 892424 A ,B, GB 2218988 A ,B GR 3019217 T3 HU 53095 A2 IE 64151 B1 IL 90279 A JP 2015059 A JP 2711284 B2 KR 128345 B1 NZ 229225 A PT 90633 A ,B US 5482940 A US 5380725 A US 5010078 A US 5106849 A US 5278160 A US 5254552 A ZA 8903836 A	15-01-1996 17-09-1992 30-11-1989 03-11-1998 22-02-1996 15-05-1996 25-11-1989 29-11-1989 01-03-1996 25-11-1989 29-11-1989 30-06-1996 28-09-1990 12-07-1995 30-03-1995 18-01-1990 10-02-1998 03-04-1998 21-12-1990 30-11-1989 09-01-1996 10-01-1995 23-04-1991 21-04-1992 11-01-1994 19-10-1993 30-01-1991
US 6090807	A	18-07-2000	DE 4425146 A1 AT 236629 T AU 704839 B2 AU 3111495 A BG 63487 B1 BG 101112 A BR 9508296 A CA 2195242 A1 CN 1152870 A CZ 9700096 A3 DE 59510635 D1 DK 771197 T3 WO 9602246 A1 EP 0771197 A1 FI 970148 A HU 77608 A2 JP 10502658 T NO 970163 A NZ 290388 A SI 9520084 A	18-01-1996 15-04-2003 06-05-1999 16-02-1996 29-03-2002 30-04-1998 19-05-1998 01-02-1996 25-06-1997 13-08-1997 15-05-2003 23-06-2003 01-02-1996 07-05-1997 14-01-1997 29-06-1998 10-03-1998 14-03-1997 27-04-2001 31-08-1997

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☒ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.